

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THÈSE

POUR

N°

653

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre PICHON

Né le 31 janvier 1920, à Paris.
Externe des Hôpitaux de Paris

29 JUIN 1945

Présentée et soutenue publiquement le *1945*

Où en est le traitement médical du Cancer

A propos d'une nouvelle chimiothérapie

Président : M. MAURICE LOEPER, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1945

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **PICHON.**

Prénom : **Pierre.**

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1

PICHON (Pierre). — Où en est le traitement médical du cancer. A propos d'une nouvelle chimiothérapie. — *Paris, Jouve et Cie*, édit., 1945, in-8°, 56 p.

(*Th. Méd. (Et.), Paris, 1945,*
N°.....)

2

PICHON (Pierre). — Où en est le traitement médical du cancer. A propos d'une nouvelle chimiothérapie. — *Paris, Jouve et Cie*, édit., 1945, in-8°, 56 p.

(*Th. Méd. (Et.), Paris, 1945,*
N°.....)

3

PICHON (Pierre). — Où en est le traitement médical du cancer. A propos d'une nouvelle chimiothérapie. — *Paris, Jouve et Cie*, édit., 1945, in-8°, 56 p.

(*Th. Méd. (Et.), Paris, 1945,*
N°.....)

4

PICHON (Pierre). — Où en est le traitement médical du cancer. A propos d'une nouvelle chimiothérapie. — *Paris, Jouve et Cie*, édit., 1945, in-8°, 56 p.

(*Th. Méd. (Et.), Paris, 1945,*
N°.....)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre PICHON

Né le 31 janvier 1920, à Paris
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1945

Où en est le traitement médical du Cancer

A propos d'une nouvelle chimiothérapie

Président : M. MAURICE LOEPER, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1945

DOYENS HONORAIRES

MM. H. Roger, Balthazard, Roussy et Tiffeneau

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Bar, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chiray, Claude, Clerc, A. Couvelaire, Cunéo, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, H. Roger, Roussy, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon et Tiffeneau.

DOYEN..... **BAUDOUIN**

ASSESSEUR..... **Léon BINET**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.....	ROUVIÈRE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie.....	GASTINEL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie.....	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ.
	CADENAT.
	MONDOR.
	QUÉNU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie.....	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique.....	MATHIEU.
Clinique gynécologique.....	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants.....	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale.....	LÉVY-VALENSI.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Cliniques médicales.....	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
Clinique médicale propédeutique.....	VILLARET.
Clinique de Neuro-chirurgie.....	VINCENT (Cl.)
Cliniques obstétricales.....	LANTUÉJOUL.
	LÉVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale.....	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose.....	TROISIER
Clinique urologique.....	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LIAN.
Histologie.....	CHAMPY.

MM.

Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	BESANÇON (Justin).
Hygiène et clinique de la première enfance.....	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON.
Médecine légale.....	DUVOIR.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale.....	PETIT-DUTAILLIS
Pathologie expérimentale et comparée.....	BÉNARD (Henri).
Pathologie médicale.....	CHABROL.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale.....	HAZARD.
Physiologie.....	BINET (Léon).
Physique médicale.....	STROHL.
Technique chirurgicale.....	MOULONGUET.
Thérapeutique.....	AUBERTIN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (Physique médicale), GAILLARD (Parasitologie), GIROUD (Histologie), JAYLE M. (Chimie médicale), LAROCHE G. (Médecine générale), OLIVIER (Anatomie), VERNE (Histologie).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie.....	{ CORDIER. N...		{ GARCIN. DE GENNES.
Anatomie pathologique	{ DELARUE. M ^{lle} GAUTHIER. VILLARS.		{ HAGUENAU. LELONG.
Bactériologie.....	BONNET.	Médecine générale.....	{ LENÈGRE. MARCHAL.
Chimie médicale.....	N...		{ MOLLARET. MOUQUIN.
	{ AMELINE. FÈVRE. FUNCK-BRENTANO MÉNÉGAUX.	Médecine légale.....	{ SOULIÉ. DESOILLE.
Chirurgie générale...	{ PATEL. SICARD. N... N... N...	Obstétrique.....	{ DIGONNET. LACOMME. SUREAU. N...
Histologie.....	BULLIARD.	Ophthalmologie.....	RENARD.
Hydrologie.....	N...	Oto-rhino-laryngologie.	HALPHEN.
Hygiène.....	N...	Parasitologie.....	LAVIER.
	{ BARIÉTY. BERNARD (Ét.). BOULIN.	Parasitologie coloniale.	N...
Médecine générale....	{ BROUET. CACHERA. COSTE. DELAY.	Pathologie expériment.	LEMAIRE.
		Pharmacologie.....	{ M ^{lle} J. LÉVY. N...
			{ RICHET N...
		Physiologie.....	N...
		Physiologie médicale...	DESGREZ (H.).
		Thérapeutique.....	TURPIN.
		Urologie.....	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS

RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BASSET (Chirurgie générale), HUGUENIN (Anatomie pathologique),
LE LORIER (Obstétrique), PIÉDELIEVRE (Médecine légale), VAUDESCAL (Obstétrique).

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.			MM.	
Clinique chirurgicale...	{	GATELLIER.	Clinique médicale....	{
		DE GAUDART		{
		D'ALLAINES.		{
Clinique obstétricale...		ECALLE.	Clinique urologique..	FEY.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.			MM.	
Puériculture.....	N...		Stomatologie.....	DECHAUME.
Radiologie.....	LEDOUX-LEBARD			

MM.	
Secrétaire de la Faculté.....	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint.....	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef.....	A. HAHN.
Bibliothécaires.....	M ^{lles} DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MES FRÈRE ET SOEUR

A MON ONCLE ET A MA TANTE SAVIN

En témoignage de mon affection et de ma profonde gratitude.

A TOUS MES AMIS

A MON MAÎTRE LE DOCTEUR BOTELHO

Ex-chef de laboratoire de la Faculté de Médecine
Ex-chef de laboratoire de l'Hôtel-Dieu de Paris

*Qui m'a fait l'honneur de me confier ce sujet
de thèse.*

*En témoignage de mon respectueux attache-
ment et de ma reconnaissance pour la bien-
veillance avec laquelle il m'a accueilli.*

AU DOCTEUR PIERRE GROBON

*En souvenir de notre travail en commun et de
notre amitié.*

AU PROFESSEUR MAURICE LOEPER

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique médicale
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

*Qui nous a fait le grand honneur de présider
cette thèse.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

A l'Hôpital de Caen :

MONSIEUR LE DOCTEUR LECORNU
MONSIEUR LE DOCTEUR VIGOT
MONSIEUR LE DOCTEUR GUIBET
MONSIEUR LE DOCTEUR HISSARD
MONSIEUR LE DOCTEUR DESBOUIS (*in memoriam*)

Externat de Paris :

MONSIEUR LE DOCTEUR GÉRARD MARCHAND
MONSIEUR LE DOCTEUR SOUPAULT.
MONSIEUR LE DOCTEUR BOUDIN
MONSIEUR LE DOCTEUR GOUVERNEUR
MONSIEUR LE DOCTEUR LAPORTE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE
MONSIEUR LE DOCTEUR REILLY
MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BINET
MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUELIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR MARION

Où en est le traitement médical du Cancer

A propos d'une nouvelle chimiothérapie

AVANT-PROPOS

Au cours de mes études médicales, j'ai eu non seulement le loisir d'acquérir les notions de clinique que m'ont transmises mes Maîtres et qui font de la médecine française la première de toutes, mais encore le contact journalier avec le malade, cette réalité vivante qui oblige à fixer son attention sur un cas précis, a fait germer en moi des pensées qui n'ont pas toujours été pour me satisfaire entièrement.

Il ne s'agissait pas de déception, mais plutôt d'une sorte d'inquiétude devant le contraste si fréquent entre cette clinique qui est une gloire de notre pays, si minutieuse, relevant le moindre détail pathologique en vue d'établir un diagnostic dont la précision est parfois si extraordinaire qu'elle étonne le physicien ou le chimiste, et la pauvreté si fréquente des moyens dont dispose le médecin contre la maladie, une fois le diagnostic établi.

A cet égard, la chirurgie m'avait tout d'abord profondément séduit par les résultats spectaculaires que dès les premiers jours de son stage, on est à même de constater ; que de fois la main du chirurgien est-elle celle qui arrache le malade à un sort fatal ! Que de fois aussi le chirurgien remédie à une malformation congénitale désespérante et transforme du tout au tout la vie d'un sujet.

Les occasions qu'a le médecin de rendre à son malade des services, dont les apparences sont aussi frappantes, sont beaucoup plus rares.

Ce sont là des constatations banales, mais que néanmoins je

n'ai jamais pu admettre comme des faits sans importance et devant lesquels on doit tout simplement se résigner en pensant qu'après tout la médecine n'est rien autre qu'une philosophie de la vie humaine.

J'avais déjà eu l'occasion de suivre à Saint-Louis, puis à la Maison Dubois, dans le Service de mon Maître Soupault un certain nombre de malades, atteints de néoplasie maligne et qui avaient dépassé le stade d'opérabilité, pour lesquels les agents physiques ne pouvaient plus rien et qui étaient voués à une évolution fatale émaillée souvent de douleurs terribles, dont même les opiacés ne venaient plus à bout.

Puis, en 1942, étant externe dans le Service de M. Gouverneur, j'ai pu voir aussi quelques malades qui n'avaient pas la chance de pouvoir bénéficier de la chirurgie et étaient en dehors de toute thérapeutique possible. C'est alors, que tout à fait fortuitement, nous fûmes, avec mon ami Pierre Grobon, invités par M. Botello à participer à ses essais de chimiothérapie anticancéreuse à l'hôpital Necker. Nous avons collaboré depuis de façon ininterrompue au traitement des malades qui, pour la plupart, avaient dépassé le stade d'opérabilité et n'avaient plus rien à attendre d'aucun agent physique. Nous avons continué à participer à ces travaux, chaque jour plus vivement intéressés par les résultats qui, dès le début, étaient extrêmement encourageants.

A l'heure actuelle, nous avons un certain nombre d'observations datant du début ; de nouveaux malades entrepris ces temps derniers, sont en traitement et nous constatons presque journellement des faits nouveaux qui, s'ajoutant peu à peu à un édifice dont les fondations ont été jetées, il y a 20 ans, par notre Maître, auront peut-être la chance d'apporter notre modeste contribution dans une question d'un si grand intérêt scientifique.

INTRODUCTION

Les problèmes relatifs à la thérapeutique antinéoplasique ont bien souvent été relégués au second plan de la médecine et les tentatives faites par de nombreux chercheurs, considérées comme de vaines utopies. Pourtant la question du traitement médical du cancer a suscité bien des efforts dont les résultats ont été jusqu'ici très inégaux, et l'on peut dire que chaque thérapeutique proposée a soulevé de nombreuses objections ; les critiques étaient fondées puisqu'aucune méthode n'a pu encore résoudre ce problème difficile, mais il en est résulté une méfiance systématique vis-à-vis de toute nouvelle médication anticancéreuse, et ce scepticisme est parfois poussé à un tel point qu'il tend à faire sombrer dans le ridicule toute nouvelle tentative.

Cependant il semble que la thérapeutique devrait au contraire tenir une place prédominante, si l'on admet que la science médicale doive s'efforcer de soulager les malades. A cet égard, il est certain que, par rapport à la syphilis et à la tuberculose, à côté des médications chimiothérapiques anti-infectieuses modernes, la cancérologie a un retard considérable.

L'avènement des rayons X et du radium, l'emploi devenu courant maintenant de la neige carbonique et d'autres agents physiques, ont certainement été pour une grande part dans l'infériorité actuelle où se trouve le traitement médical du cancer, car tous ces moyens ont, par leur apparition, transformé du tout au tout le pronostic d'un certain nombre de tumeurs malignes ; mais aucune de ces méthodes ne peut prétendre avoir une action spécifique sur l'évolution cancéreuse ni constituer un traitement tel que l'apparition d'un cancer chez un malade puisse être considérée comme une affection bénigne, le néoplasme conservant néanmoins sa renommée d'incurabilité.

Or, après la découverte d'agents cancérigènes multiples, qui ont eu pour point de départ le benzopyrène extrait du goudron

de houille par les auteurs anglais Cook (1) et Kennawoy (2) après certaines théories pathogéniques modernes faisant du cancer non plus une maladie exclusivement locale, mais la manifestation d'une profonde altération humorale et peut-être viscérale comme le peuvent faire supposer les expérimentations récentes avec les hydrocarbures, après surtout des études approfondies qui ont permis de connaître le mode de propagation de ces tumeurs à travers l'organisme, leur dissémination rapide par les vaisseaux lymphatiques et sanguins, la constitution de métastases souvent éloignées du foyer primitif et existant longtemps avant leur apparition clinique, il semble que seule soit véritablement rationnelle une thérapeutique médicale qui se proposerait de traiter le malade davantage que sa tumeur, en un mot de traiter la cause profonde, de lutter contre un déséquilibre qui règne chez le cancéreux. Mais il s'agit là d'un point encore bien obscur, et l'agent véritable des tumeurs malignes n'est pas découvert. Est-il microbien, parasitaire, chimique ou humoral ? Plusieurs causes sont peut-être en jeu à la fois. Est-il donc possible d'instituer un traitement qui viserait à détruire une cause dont on ignore même la nature ? Cela paraît au premier abord assez paradoxal. Cependant, cette notion qui serait certes, d'un grand intérêt ne donnerait peut-être pas la clef du problème thérapeutique, pas plus que la découverte du bacille de Koch n'a fait faire de progrès sérieux dans le traitement de la tuberculose. Tout ceci conduit évidemment à penser qu'en dehors des traitements qui visent à détruire la manifestation apparente de la maladie, les thérapeutiques médicales n'ont été essayées que par tâtonnement.

Les traitements médicaux du cancer déjà proposés.

Malgré cette incertitude dans l'étiologie du cancer, et sans doute à cause de celle-ci, de nombreuses chimiothérapies ont été essayées et certaines ont donné lieu à des essais qui ont pu faire sensation à leur moment :

L'iode et les dérivés iodés ont été utilisés, ils se sont révélés comme ayant surtout une action décongestive sur les lésions et une action antialgique plus ou moins marquées.

L'arsenic, sous forme d'acide arsénieux ou de composés organiques a été employé aussi, fait assez curieux, puisque l'arsenic est en général considéré comme agent cancérigène. Turnesec l'a employé en pommade pour le traitement d'épithélioma baso-cellulaire de la peau.

Le permanganate de potassium a servi de la même manière en emplâtres sur des tumeurs cutanées diverses.

Le plomb a été préconisé, comme agent anticancerigène général, après que l'on eût remarqué la rareté des néoplasies malignes chez les ouvriers travaillant dans la peinture ou dans les diverses industries utilisant ce métal ; Blair Bell aurait obtenu 15 % de résultats satisfaisants sur l'animal, mais ces résultats n'ont pas été confirmés au Congrès sur le Cancer de Londres (1924) ; l'action bienfaisante du plomb serait due à une action de thrombose dans les foyers néoplasiques et à une augmentation de la vulnérabilité des cellules cancéreuses vis-à-vis des rayons X ; en réalité les résultats obtenus par d'autres auteurs sont assez contradictoires ; il semble que l'échec tiende en partie au fait que la dose thérapeutique soit très voisine de la dose toxique, d'où la fréquence des accidents observés au cours des essais.

Le magnésium a été proposé en 1901, par Dubard, puis Reding et Delbet ; ces auteurs utilisaient le magnésium sous forme de sels halogènes. Pour Delbet, le terrain cancéreux présenterait une certaine carence de ces sels magnésiens, dont il résulterait un véritable état de réceptivité pour le cancer ; d'autre part le magnésium aurait une action freinatrice sur la multiplication des cellules, et remédierait à certaines anomalies humérales telles que l'alcalose. Cependant Brumpt (1936) après une expérimentation minutieuse sur la souris, n'attache pas une grande valeur à cette thérapeutique.

Le calcium a été également préconisé, puisque le milieu humoral des cancéreux est en hypocalcémie ; il atténuerait de plus les douleurs ; mais les divers travaux entrepris n'ont pas abouti à des conclusions positives.

Le potassium aurait une action freinatrice, sous forme d'iodure ou de bromures, bien que les iodures aient eu longtemps la réputation d'activer le processus cancéreux.

Enfin d'autres métaux et métalloïdes ont été utilisés, tel le soufre, le sélénium, le bismuth, le baryum, les résultats obtenus ont été très inégaux et ces diverses méthodes abandonnées, bien que l'une d'elles, l'emploi du bismuth ait donné des améliorations encourageantes voire de véritables guérisons sur des nodules cancéreux développés sur des foyers syphilitiques.

Les sels de radium, de thorium et de mésathorium ont été également abandonnés, parce qu'ils se sont révélés d'un maniement dangereux.

Les substances organiques ont à leur tour fait leur apparition dans les essais thérapeutiques.

Le rouge trypan et le bleu trypan (Munck, 1928) ont semblé avoir une certaine action inhibitrice voire même un effet karioclasique sur les tumeurs greffées de la souris. Ces résultats n'ont pas été confirmés chez l'homme, d'autant plus qu'il faut un traitement prolongé qui n'est pas sans inconvénient pour l'organisme,

La trypaflavine après ses heureux effets sur un certain nombre d'infections (trypanosomiasés, infections graves) a été expérimentée par Dustin puis Lewin en 1920. Ces auteurs ont cons-

taté une action destructrice sur le noyau des cellules cancéreuses mais une étude plus approfondie a révélé que ce colorant n'avait guère d'effet que sur les infections surajoutées des cancers ulcérés.

Le rouge congo et le rouge écarlate R n'ont pas conduit à des conclusions plus heureuses.

L'éosinate de sélénium fut utilisé en 1911 par Wassermann sur des souris cancéreuses. Il obtint des résultats intéressants qui eurent un certain retentissement mais l'application du traitement chez l'homme devait encore échouer.

Le bleu de méthylène, utilisé par voie intraveineuse par Rossi, n'eut pas une destinée plus glorieuse.

Enfin d'autres colorants : *le vert de Scleele et de Schweinfurt* (sel double de cuivre et d'arsenic), le bleu isamine VIB, ne se sont pas montrés plus actifs.

La vitamine C a donné des résultats encourageants sur des tumeurs de la langue, de l'amygdale, de l'estomac ou de l'utérus. Les expériences avec cette substance seule n'ont pas été poursuivies, mais comme nous le verrons plus loin, l'acide ascorbique a fait l'objet de travaux tout récents, associés à d'autres corps chimiques.

La chlorophylle, utilisée en pâte ou par voie intraveineuse par David Galatz, Dupont, Duhamel, aurait ralenti le développement de certaines néoplasies malignes, avec atténuation des douleurs et amélioration de l'état général.

On voit par cette longue énumération, la diversité des substances que la chimiothérapie anticancéreuse a utilisées. Aucune n'a pu se montrer suffisamment active pour enrayer l'évolution d'une tumeur maligne.

Devant ces échecs, d'autres chercheurs se sont orientés vers les modifications humorales des cancéreux : c'est ainsi que Warburg, remarquant le métabolisme spécial de la cellule cancéreuse qui consomme trop de glucose et pas assez d'oxygène, propose de paralyser la glycolyse par le bleu de méthylène ou le vert de méthyle, d'augmenter la fonction réductrice par des catalyseurs d'oxydation, d'augmenter l'oxygénation, de donner à ces malades de l'insuline. Il proposait enfin une sympathec-

tomie périartérielle. Les tentatives de traitement n'ont pas confirmé ces hypothèses.

L'OPOTHÉRAPIE (3) a été envisagée aussi dans ce but de traiter la cause provocatrice de l'anarchie cellulaire.

En 1936, James Murphy constatait que les extraits de placenta, de peau, de glandes mammaires, d'embryon pouvaient inhiber certaines greffes cancéreuses chez la souris ; mais il s'aperçut rapidement que cette organothérapie pouvait aussi accélérer l'évolution tumorale. Il s'est par suite avéré que l'action d'une telle médication ne pouvait être constante. Il y a eu cependant des résultats partiels intéressants.

Brown-Séguard donnait des extraits orchitiques aux cancéreux.

Scheffer ajoutait aux glandes sexuelles de l'extrait thyroïdien.

Le thymus semble avoir une action destructrice sur les cellules cancéreuses et l'atrophie de cet organe pourrait expliquer, pour une part, la plus grande fréquence des cancers chez les sujets âgés.

La rate, la thyroïde, le foie, les surrénales, l'antéhypophyse, l'intestin ont été tour à tour proposés.

Enfin, *l'organothérapie chirurgicale* a été envisagée après que Loeb eût constaté que les souris castrées ne devenaient pas cancéreuses, de même que la grossesse chez la femme et les injections de folliculine chez la souris semblent avoir un rôle freinateur sur les tumeurs. C'est ainsi que l'on a proposé la castration pour le traitement du cancer du sein et le cancer de la prostate comme nous le verrons plus loin. Ainsi l'opothérapie a donné des résultats intéressants, certains très encourageants, mais on a encore l'impression que les extraits d'organes n'ont pas une action constante, ceci très probablement à cause des variations qui existent entre les animaux qui fournissent le médicament.

CERTAINES SUBSTANCES TOXIQUES ont été essayées, les unes sans résultat, telle que la trypsine ou le ferment protéolytique de Van Leyden.

Les venins ont été expérimentés depuis que Calmette, en 1902, mordu par un cobra, ressentit une anesthésie dans la région de

la morsure. Dans la même période, un auteur américain remarqua l'affaïssement puis la disparition d'une tumeur d'un cancéreux qui avait été mordu par un serpent.

En 1933, Laignel-Lavastine et Koressias constatent que des doses élevées de venin de cobra produisent une exagération des douleurs chez les cancéreux, suivie bientôt d'une accalmie. En plus de l'analgésie ainsi provoquée, on note une amélioration de l'état général, un retard de l'évolution vers la cachexie. Calmette, reprenant ses expériences en 1933, constate un arrêt de l'accroissement, un ramollissement puis une nécrose du carcinome de la souris sous l'influence du venin de cobra.

L'action antialgique s'explique par les neuro-toxines qui entrent en combinaison avec certains phosphatides (lécithine) de la cellule nerveuse et forment ainsi un complexe qui supprime la sensibilité à la douleur.

Malgré les statistiques de Laignel-Lavastine et Monaelesser, de Villard, de Fracassini, de Kobler... d'autres auteurs obtiennent des résultats plus douteux. Les uns trouvent une action analogue à celle de la morphine, d'autres n'accordent aucune valeur au traitement. Il s'agit donc là encore d'une méthode palliative et très incertaine.

LA BACTÉRIOTHÉRAPIE fut proposée par Coley. L'on avait remarqué depuis longtemps l'action salutaire de certaines infections et en particulier de l'érysipèle sur le cancer. L'apparition d'un érysipèle chez certains cancéreux déterminant une amélioration considérable parfois une véritable rémission, en 1934, Coley utilise des cultures de streptocoques tués par la chaleur, auxquels il ajoute du *bacillus prodigiosus*. Injectant cette toxine à des animaux sarcomateux, il a obtenu de véritables guérisons mais, par contre, il n'a observé aucune action sur les épithéliomas, ni sur les tumeurs à myéloplaxes.

Dans un même ordre de faits, on peut placer les essais qui ont été faits avec les filtrats bactériens donnant lieu à *réaction d'allergie hémorragique de Schwartzmann*.

En 1932, Gratien et Linz ont remarqué les filtrats de culture capables de donner cette réaction d'allergie hémorragique, déterminant une nécrose hémorragique des tumeurs malignes du cobaye. Mais c'est là une thérapeutique dangereuse, risquant

de provoquer des phénomènes toxiques généraux et pouvant amener la mort. Contre cet inconvénient certains auteurs ont tenté d'ajouter au filtrat de culture « l'antisérum » homologue du microbe. Mais les possibilités de cette méthode restent très limitées, quoique l'on ait enregistré des observations de guérison.

LA SÉROTHÉRAPIE ET LA VACCINOTHÉRAPIE enfin ont eu également leur vogue, à la suite des travaux de Pasteur.

Paul Gibier, en 1893, puis Héricourt et Richet, en 1895, ont essayé le sérum d'animal imprégné de broyat ou de filtrat de tumeur maligne.

En 1927, Botello (4) a proposé un sérum de cheval sur lequel des greffes hétérogènes avaient été pratiquées. Ce traitement sérologique a été essayé dans le service du Pr Hartmann, mais la diversité des résultats suivant la provenance chevaline du sérum a fait abandonner cette méthode par son auteur. A ce moment, à la suite des études physico-chimiques faites à propos de sa réaction sérologique (5) (réaction de Botello), Botello a été amené à concevoir une méthode chimiothérapique qui fera l'objet de la grande partie de cette thèse.

*
* *

Ces temps derniers, un certain nombre de traitements du cancer ont encore été proposés et sont actuellement en cours d'essai :

La perturbation du métabolisme hydrocarboné chez le cancéreux a conduit certains auteurs à envisager un TRAITEMENT PAR L'INSULINE. En effet, le néoplasme se procure son énergie vitale par fermentation et non par oxydation du glucose, d'où une forte production d'acide lactique.

Un certain nombre d'expériences ont prouvé ces faits : Warburg en 1923 a établi l'hyperactivité du métabolisme des glucides dans le cancer. En 1928, Joltrain, Revesz et Wolff (*Presse médicale*, 1928) montrent que l'absorption du glucose qui provoque une élévation du quotient respiratoire chez le sujet normal, n'a pas cette action chez le cancéreux. En 1923, Gloessner montre que l'injection intraveineuse de glucose ne fait apparaître l'acide lactique que dans les urines des cancéreux et non

dans celles des sujets normaux. En 1925, Silberstein, Freud, Revesz essaient l'insulinothérapie dans le cancer humain. En 1931, Gomez da Costa (de Lisbonne) utilise une pommade à l'insuline pour le traitement local des carcinomes cutanés ulcérés. Enfin, s'appuyant sur les expériences de Rosenstein et Kohler qui pensent que la moelle osseuse des animaux jeunes contient un facteur régulateur de la croissance, des auteurs modernes ont essayé une association d'insuline et d'extrait de moelle osseuse diaphysaire.

Une autre méthode moderne est celle d'Estripeaut qui emploie le 816 : association de nickel colloïdal, avec de l'iode organique, de la chlorophylle, des métalloïdes, des végétaux et des extraits de différentes glandes. Cet auteur pense que l'éclosion et l'évolution du cancer sont favorisés par une carence en oxygène de l'organisme. Cette carence oblige les cellules à assimiler davantage de gaz carbonique : il s'ensuit une dégénérescence avec production d'acide oxalique qui, sous l'action des déshydratants, se décompose en oxyde de carbone et gaz carbonique (Loeper trouve 18 % d'oxyde de carbone dans le tissu cancéreux). Ces phénomènes d'anoxie entraînent un trouble du métabolisme du calcium qui se fixe anormalement en certains points où naîtrait ensuite le néoplasme. Le traitement d'Estripeaut vise donc à détruire l'excès d'oxyde de carbone et à restituer au sang un facteur oxydant.

LES DÉRIVÉS DE LA QUINOLÉINE. — Le Professeur Loeper avait déjà utilisé l'action sédative de l'acide phénylcinchoninique pour le traitement de l'asthme. En 1939 (28), continuant ses recherches sur ce médicament, il constate une action bienfaisante sur les douleurs dues aux tumeurs osseuses. C'est ainsi qu'il a traité des malades souffrant de douleurs très pénibles en relation avec des métastases osseuses de cancer du sein en particulier (2 métastases de l'humérus, 2 de la clavicule, 1 métastase vertébrale et un cas de séminome du testicule gauche entraînant une compression radiculaire). Loeper utilisait l'*acide quinoléine carbonique* en injections intraveineuses sous forme de composés sodiques ou lithinés, à la dose de 0 gr. 20 dilué dans 60 cc. de sérum glucosé isotonique, l'injection étant faite lentement en 1 heure à 1 heure 1/2.

Dans une observation, le malade est soulagé dès la première injection et presque définitivement à la 8^e.

Dans une autre, c'est après la seconde injection que les douleurs s'apaisent et le sommeil redevient normal lorsque 5 gr. du médicament ont été administrés. Dans tous les cas, les doses d'opiacés auxquelles ces malades étaient habitués ont pu être diminuées, voire supprimées. Cependant l'auteur lui-même fait remarquer que ce médicament peut provoquer des accidents :

- dans un cas il a observé un choc après les injections ;
- dans un autre, une hématurie ;
- enfin, dans un troisième, après avoir été très amélioré, le malade a présenté de l'intolérance à cette substance chimique.

Quoiqu'il en soit, ce traitement amène une sédation des douleurs.

Les effets pharmacodynamiques en sont : de la bradycardie, de l'hypotension, de la vasodilatation, des sueurs, une sensation générale de chaleur. C'est un vagotonique (dont les effets sont contrariés par l'atropine). Il peut provoquer des nausées, des bourdonnements d'oreilles, des hématuries, des ictères et augmenter le tonus intestinal. C'est de plus un puissant cholérétique dont il faut se méfier pour les hépatiques.

Fait intéressant, il augmente l'excrétion d'acide urique (il agit par conséquent dans la goutte) ; il est sédatif par son action antiphlogistique et anti-inflammatoire. Il se combine à la cholestérine, il fait baisser le taux du cholestérol sanguin (et c'est là sans doute une des causes de son effet sédatif).

Des essais *in vitro* ont été faits pour tenter d'expliquer le mécanisme d'action du médicament : la mise en présence de cholestérine et de sulfate de quinoléine donne un complexe soluble dans l'huile et qui agit un peu comme la morphine.

L'action de l'acide quinoléinocarbone sur les tumeurs osseuses est antiphlogistique, locale et générale ; elle se manifeste sur :

- la circulation du membre œdématié par la compression ;
- la gêne respiratoire due à une tumeur médiastinale ;
- l'aspect radiologique des os atteints qui tend à reprendre un aspect normal ;

- la sensibilité de la tumeur ;
- l'anémie ;
- le poids du malade ;
- l'état général.

Loeper pense que ce médicament ralentit le développement des tumeurs osseuses, comme la radiothérapie. Cette action serait due : soit à la formation avec la cholestérine du complexe, dont les propriétés ressemblent à celles de la morphine (celle-ci ralentit en effet un peu l'évolution tumorale), soit au blocage dans la tumeur des stérines cancéreuses, responsables de la prolifération,

En 1944, Loeper propose d'utiliser la quinoléine elle-même (29) non pas à l'état pur, mais sous forme d'*oxyquinoléine* qui a été employée pour un grand nombre d'usages thérapeutiques (antiparasitaire, antihelminthique, antimicrobien) mais pas pour le traitement des douleurs. Pour éviter les inconvénients du médicament (malaises, diarrhées, nausées), c'est un éther sulfurique d'*oxyquinoléine* qui a été utilisé. Il est alors dépourvu de toute toxicité tout en ayant gardé les propriétés analgésiques remarquées cinq ans plus tôt au cours des essais avec l'acide quinoléiné carbonique. Loeper l'injecte par voie veineuse à la dose de 0,25 à 0,50 dans 80 ou 100 cc. de sérum glucosé ou salé. L'action sur les douleurs est indéniable, aussi bien dans les cancers généralisés du sein que dans ceux du corps thyroïde (retours du sommeil, suppression de la morphine). Dans un cas de néoplasme d'origine thyroïdienne, l'action du traitement sur l'état général a été considérable :

Une femme de 45 ans, opérée d'un cancer thyroïdien en 1939, fait en 1942 deux métastases osseuses, frontale et claviculaire. Cette malade ébauchait un syndrome de Basedow. En 15 jours de traitement, l'insomnie disparaît, le métabolisme basal revient à la normale, la tachycardie cède et le poids augmente.

Dans ce cas la quinoléine doit avoir agi non seulement sur l'élément douleur, mais aussi et surtout sur l'hyperfonctionnement thyroïdien. Ceci montre que le traitement médical d'un cancer peut poser deux problèmes ? celui du traitement de l'anarchie cellulaire et celui d'un dysfonctionnement orga-

nique. C'est semble-t-il un problème de ce genre qu'ont pu essayer de résoudre les tentatives du traitement du cancer par le Distilbène.

LE DI-ETHYL-STIBOESTROL (Distilbène), très voisin de la folliculine est préconisé par Van den Brouden (de Bruxelles) pour le traitement du cancer de la prostate. Comme tous les œstrogènes, ce corps provoque une atrophie des organes génitaux mâles (6) injecté par voie intramusculaire à raison de 0,005 mgr. par kilogramme, ce médicament ferait fondre le carcinome prostatique et les métastases osseuses.

Huggins adjoint à ce traitement la castration chirurgicale (*Science* 97, 1943). Des essais ont été faits à la consultation d'Urologie de Necker : sur cinq malades entrepris, quatre n'ont présenté aucun changement après avoir reçu douze injections de Distilbène ; le cinquième a eu une transformation complète de sa prostate, mais le diagnostic du cancer ne peut être affirmé.

*
* * *

Morel, Arloing, Josserand (7) ont proposé tout récemment les injections intraveineuses d'*Oxy-ferris-scorbone sodique*. Cette méthode est basée sur une longue étude dont le début remonte à 1933. A ce moment on a remarqué que l'action freinatrice des glandes surrénales sur l'épithélioma greffé de la souris, devait être rattachée pour une grande part à la présence d'oxyde ferrique et d'acide ascorbique ; mais pour que cette action ait bien lieu, il est nécessaire que l'acide ascorbique ait été transformé en acide déshydro-ascorbique par une oxydation et que le métal, incorporé sous la forme d'un sel ferrico-sodique, reste trivalent. En 1939, des essais ont permis d'espérer pouvoir rendre opérables certaines tumeurs en réduisant le volume, l'extension et l'infection, différer la gastrectomie dans le cancer de l'œsophage ; permettre la reprise de l'alimentation dans les cas de cancer de la langue, du plancher buccal et des cancers gastriques non artificiels ; rendre plus accessibles aux agents physiques les cancers, en diminuant l'élément inflammatoire ; enfin soulager les algies.

Cette activité n'est pas due à la vitamine, mais à ses propriétés oxydantes ou deshydrogénantes. La cytolyse des cellules néo-

plasiques déverse dans le tissu péri-tumoral, puis dans tout l'organisme des substances qui y produisent l'infiltration et entraînent des phénomènes de sensibilisation, des chocs humoraux, des modifications de perméabilité des membranes, d'hémolyse, de cytolyse, conditionnant les troubles du métabolisme des cancéreux : anémie, amaigrissement, œdèmes... Ces substances sont des protides et surtout des globulines (8) (Loeper et Tonnet) et des polypeptides ainsi que des lipides. L'oxyferriscorbone sodique a une action de déshydrogénation sur ces protides et une action inhibitrice sur l'activité des protéases intracellulaires. Et d'ailleurs, si ces substances réductrices activent la protéolyse dans les cancers, on doit s'attendre à ce que l'oxydation ait une action inverse (Rondoni et Pozzi) ; l'addition d'eau oxygénée provoque une inhibition de la protéolyse. Le tissu péri-tumoral et l'organisme cancéreux sont encombrés par les produits de cette protéolyse, parce que les déshydrases (ferments de déshydrogénation des amino-acides résultant de la protéolyse), sont rendues incapables d'accomplir leur fonction habituelle car elles ne peuvent se débarrasser de l'hydrogène qu'elles ont arraché. Chez les sujets normaux, elles passent cet hydrogène aux « cytochromes de Keilin », puis l'hydrogène s'unit à l'oxygène de la respiration et s'élimine sous forme d'eau... Or, chez les cancéreux, ces cytochromes sont très diminués (Van Eulen, Elliot, Junovic et Hogness, Elmer Stotz). Et l'oxyferriscorbone se substituerait aux cytochromes insuffisants.

De plus, le taux du sucre protéidique du sang, dont l'élévation anormale est un signe de l'évolution cancéreuse (9) (Arthur Vernes) diminue sous l'influence de l'oxyferriscorbone sodique. De même, cette substance a une action inhibitrice sur les phosphatases qui catalysent un des phénomènes importants de l'autolyse tumorale. Par contre, on constate un renforcement de l'activité des ferments de défense en vue de débarrasser l'organisme des produits de cytolyse tumorale :

- l'arginase élimine l'arginine et est transporteur d'azote,
- les lipases qui sont à un taux très bas par rapport au chiffre des lipides dans le cancer.

LA COLCHICINE, préconisée par Peyron, Poumeau-Delille et Lafay (10), en 1937, pour le traitement du cancer est à nou-

veau remis en honneur. Dustin (11) (de Bruxelles) avait montré auparavant, l'action excitatrice suivie d'une action inhibitrice sur les cinèses. D'autre part, la colchicine en injection provoque une leucopénie suivie d'une leucocytose. Si les travaux de Dustin en 1935 n'aboutirent pas à des résultats satisfaisants, la stérilisation d'une tumeur maligne n'ayant jamais pu être obtenue par cette méthode ; par contre Peyron, Pouneau-Delille et Lafay obtiennent chez le lapin la régression de la tumeur de Shop avec la colchicine soit en injections, soit par application locale ; mais ces tumeurs étaient encore bénignes (non encore arrivées au stade d'épithélioma) chez l'homme des essais ont été faits *per os* et localement. Il semble que la colchicine puisse être utile surtout pour préparer le cancer à l'action des Rayons X ou du radium, en fragilisant les cellules cancéreuses.

*
* *
*

Arthur Vernes (12) à la suite de ses travaux sur la syphilis et la tuberculose, en arrive à trouver aussi chez le cancéreux un vice du milieu humoral. L'acétate de cuivre détermine dans le sérum des cancéreux une opacité visible au photomètre et plus marquée que chez le sujet normal. Celle-ci provient d'un excès de « corps réducteur dissimulés du sang » (9). Pour lutter contre cette anomalie, l'auteur préconise l'injection intraveineuse quotidienne de doses très faibles de sels de métaux, en faisant varier souvent le sel injecté pour éviter l'accoutumance au médicament. C'est ainsi qu'il utilise : le sulfate de cuivre, le chlorure de rhodium, l'acétate de plomb, le tétrachlorure de platine, l'anhydride sélénieux, le nitrate d'uranyle, le borate de sodium, le chlorure de magnésium et un sel organique de sodium. La dose injectée chaque jour est de 6/100^e de mmg. dissous dans 3 cc. d'eau isotonisée. Au cours du traitement il fait régulièrement des examens sérologiques afin de constater si le taux des « corps réducteurs dissimulés » s'abaisse sous l'influence du traitement, ce qui permet de déterminer quel est celui des médicaments essayés qui convient le mieux au malade. La substance qui agit le mieux sur un cancéreux semble, d'après l'auteur, dépendre moins de la nature de son cancer que du terrain sur lequel il évolue.

Ainsi cette méthode a semblé donner des résultats sur une série de malades, avoir ralenti l'évolution néoplasique, diminué les algies, relevé l'état général. Ajoutons qu'au traitement médicamenteux, M. Vernes ajoute un régime fait de viande crue, prise au début des repas, d'huîtres et de moules si possible qui apportent les différents sels contenus dans l'eau de mer.

*
* *

Il paraît donc possible, après l'étude rapide de toutes les méthodes déjà proposées, que l'avenir de la chimiothérapie anticancéreuse soit des plus brillants et d'autant plus si l'on admet, comme les dernières données de la science le laissent entrevoir, que le milieu humoral des néoplasiques soit modifié par un corps chimique.

Cette modification chimique du milieu humoral est, comme on le pense maintenant, la conséquence d'une transformation des sels biliaires à noyau cholestérol en un corps cancérigène (le méthylcholanthrène) (1), transformation qui se ferait d'après certains auteurs sous l'influence d'un colibacille. Le produit cancérigène ainsi obtenu, le méthylcholanthrène dont les propriétés cancérigènes sont d'autant plus reconnues qu'elles sont utilisées journellement dans les laboratoires pour la cancérisation expérimentale des animaux est un des produits cancérigènes obtenus par synthèse en Angleterre (Cook) dont l'action génératrice de cancer est la plus marquée (13).

Traitement par les solutions iodo-iodurées acides.

(MÉTHODE DE BOTELHO)

(14)

Ce traitement auquel nous allons nous arrêter longuement et qui a fait l'objet d'une communication (15) à la Société de Chirurgie lors de la Séance du 2 février 1944, a été conçu par Botelho à la suite de l'étude des phénomènes physico-chimiques de sa réaction sérologique pour le diagnostic du cancer (Réaction de Botelho (16)).

En 1927, Botelho étudiait dans le laboratoire qu'il dirigeait au Centre anticancéreux de l'Hôtel-Dieu dans le Service du Professeur Hartmann, les phénomènes physico-chimiques qui président à la précipitation différentielle des sérums cancéreux et non cancéreux, en vue d'établir une réaction sérologique pour le séro-diagnostic du cancer qui devait devenir plus tard la Réaction de Botelho (17). De cette étude, l'auteur est arrivé à la conclusion que c'était à la précipitation élective des globulines du sérum cancéreux en présence d'une solution iodo-iodurée acide (iode, acide citrique ou azotique, iodure de potassium) employée suivant une technique spéciale qu'il fallait attribuer cette précipitation différentielle (précipité pour le sérum cancéreux, pas de précipité pour les sérums normaux ou pour ceux de la plupart des états pathologiques ; la réaction se vérifiant dans 75 à 80 % des cas : cf. Thèses de Mme Tedesco-Polak, de Guillerot, inspirées par M. Bothelho).

La globuline circulant dans le sang des cancéreux se trouve en excès par rapport au taux normal (inversion du rapport sérine/globuline) d'après les travaux de certains auteurs (8) (Loeper, Tonnet, Forestier). D'autre part, la parenté de ces albumines en excès dans le sérum des cancéreux avec l'albumine de la tumeur a été prouvée par Loeper et ses collaborateurs et

par les expériences de choc anaphylactique chez le cobaye sensibilisé à cet effet.

Si les réactifs de la réaction Botelho (solution iodo-iodurée acide) ont la propriété de précipiter électivement, comme nous l'avons vu, les globulines circulant en excès dans le sérum des cancéreux et que ces globulines soient les homologues des albumines tumorales, il a paru logique à Botelho d'essayer de compromettre par des solutions iodo-iodurées acides, plus ou moins modifiées par la suite et adaptées à cet effet, l'albumine du cytoplasme de la cellule cancéreuse, d'où la genèse de la méthode.

Le bien-fondé de cette hypothèse s'est trouvé une première fois vérifié dans les expériences de Botelho de cytolyse *in vitro* (14). En effet, des parcelles de tumeurs néoplasiques de types divers, histologiquement contrôlées, mises en contact direct *in vitro* avec des solutions iodo-iodurées acides dans les limites d'un pH donné (pH identique ou très voisin de celui servant à la précipitation du sérum cancéreux *in vitro* en tant que diagnostic pH : 5), sont nettement lysées macroscopiquement et microscopiquement (14).

Ces expériences de laboratoire ont conduit l'auteur à tenter d'abord (à l'Hôtel-Dieu dans le Service du Professeur Hartmann), un traitement local, palliatif du cancer ulcéré de l'homme par ces solutions plus ou moins modifiées pour les circonstances et appliqué au moyen de compresses constamment imbibées de la solution aux fins de vérification de la destruction des cellules *in vivo*. Les résultats de ces tentatives thérapeutiques ont été assez encourageants et ont fait l'objet de la thèse de Chuche dans laquelle figurent dix observations de malades ainsi traités localement et palliativement (19), ce sont :

Un épithélioma gingivo-buccal.

Un épithélioma baso-cellulaire du cou.

Un cancer du corps utérin.

Un cancer du col utérin.

Un cancer vaginal, après hystérectomie pour fibrome.

Un cancer ulcéré du sein.

Un épithélioma sous-claviculaire ulcéré.

Un épithélioma de la peau, sur une cicatrice d'anus iliaque.

Un épithélioma ano-rectal.

Un épithélioma de la face.

Un cancer de la joue.

Tous ces malades, hospitalisés pour la plupart au Service Curiothérapique de l'Hôtel-Dieu, étaient inopérables et arrivés au stade ultime de l'évolution tumorale et déjà en état de cachexie ; dans tous les cas, une grande amélioration a été obtenue localement, avec assouplissement de la région envahie, réduction de la tumeur, arrêt des hémorragies, désodorisation de la plaie et relèvement de l'état général. Les photographies présentées dans la thèse de Chuche montrent clairement l'action cytolytique obtenue. Bien entendu, par la suite, la maladie continue à évoluer par ailleurs.

ESSAIS CHIMIOTHÉRAPIQUES PAR VOIE PARENTÉRALE SUR LES ANIMAUX DE LABORATOIRE.

Après ces tentatives locales, les expériences sur le cancer expérimental des animaux ont dû être tentées aux fins de vérification de l'action possible du médicament sur les tumeurs en utilisant la voie parentérale : le sarcome fuso-cellulaire du rat (tumeur de Jensen), le sarcome du poulet (Peyton-Rouss), l'adénocarcinome greffé de la souris, puis les tumeurs produites par les hydrocarbures cancérigènes (goudron de houille, benzopyrène, méthylcholanthrène...) enfin, la tumeur spontanée de la souris que l'évolution de la cancérologie expérimentale a prouvé depuis être le test de plus grande valeur dans ce genre d'expérience.

L'administration du médicament par voie parentérale a posé de grandes difficultés. La voie sous-cutanée et la voie intra-musculaire ont dû être rejetées car elles étaient très douloureuses et produisaient des escarres ; la voie orale essayée comme possible semblait se montrer insuffisante ; restait la voie intraveineuse qui paraissait la plus tentante. Mais par le pH de la solution, son action coagulante énergique et thrombosante, ce mode d'administration ne pouvait être tenté qu'à la suite d'une série de recherches sur les animaux de laboratoire. L'animal de choix pour essayer de rendre inoffensives ces injections intra-

veineuses a été le lapin, que la veine marginale de l'oreille et la résistance vitale rendaient propice à ce genre d'expérience. L'auteur est parvenu, après plusieurs années de recherches ininterrompues à rendre ce traitement chimiothérapique utilisable chez l'homme par la voie veineuse et à lui conférer une innocuité absolue.

La solution, dont la composition a permis l'administration endoveineuse chez le lapin est composée comme suit :

Iode métallique	0,05
Iodure de potassium	2 gr.
Acide citrique	0,20
Eau physiologique à 7 ‰	100 cc.

Cette « solution mère » est ensuite diluée à 10 ‰ dans de l'eau physiologique à 7 ‰.

ESSAI CHIMIOTHÉRAPIQUE PAR LA VOIE VEINEUSE CHEZ L'HOMME.

C'est une fois l'innocuité du traitement obtenu chez le lapin et les doses établies par rapport au poids de ces animaux, que les tentatives de chimiothérapie intraveineuses ont pu être tentées chez l'homme sans danger. Ces essais expérimentaux ont permis les expériences ultérieures en vue d'essayer les modifications successives de ces solutions parallèlement sur le cancer du goudron chez le lapin (possibilité d'injections intraveineuses répétées) et le cancer humain entrepris d'abord au dernier stade de la maladie. C'est dans ces conditions, qu'à partir de l'année 1930, Botelho a entrepris toute une série de tentatives thérapeutiques sur des cancers humains, histologiquement contrôlés, très avancés dans l'évolution néoplasique et ayant épuisé toutes les ressources de la thérapeutique classique. Les différentes combinaisons iodo-iodurées acides furent alors tour à tour essayées, puis mises au point les unes après les autres, en les injectant à l'animal d'abord et à l'homme ensuite. C'est ainsi qu'étant parvenu après des essais multiples, dont il n'entre pas dans cet exposé de faire une description détaillée et après des essais dans des tumeurs de types les plus variés, Botelho a pensé qu'il serait utile d'entreprendre avec sa

méthode mise au point et perfectionnée par plusieurs années d'expériences, le traitement d'un certain nombre de malades atteints de néoplasme malin, non plus parvenu au stade terminal de l'évolution cancéreuse mais jouissant encore d'un assez bon état général pour subir un traitement suffisamment prolongé afin que l'on puisse en voir les résultats.

L'innocuité absolue de la méthode l'y autorisait ; il a obéi pour cela à un plan consistant à prendre des malades en série suivant des types cliniques et histologiques différents afin de juger des résultats favorables ou défavorables pour tel ou tel type de néoplasie maligne. C'est ainsi qu'en 1942, il a entrepris dans le Service du Dr Gouverneur à Necker une série de malades atteints de cancer de la prostate. Botelho a été conduit à débiter par le traitement de cette catégorie de néoplasiques, encouragé par le fait suivant : à la suite des expériences de cytolyse *in vitro* avec différents types de tumeurs malignes, ce sont les néoplasmes de la prostate qui se sont montrés les plus actifs vis-à-vis des réactifs iodo-iodures acides.

LES ESSAIS RÉCENTS A L'HOPITAL NECKER 1942-1945 (CLINIQUE UROLOGIQUE),

A la suite de l'étude très approfondie des solutions iodo-iodurées acides aussi bien pendant ses recherches de sérologie de 1919 à 1927, que de chimiothérapie qui en ont découlé comme nous l'avons déjà dit, Botelho est arrivé à penser que le mélange : halogène, sels haloïdes correspondants en milieu acide, forme un complexe polyhalogéné organo-minéral auquel il semble que l'on puisse attribuer les propriétés différentielles utilisées en temps que diagnostic, élément antialgique et inhibiteur tumoral comme en font preuve les observations présentées plus loin.

Un des faits qui plaident également en faveur de la formation d'un complexe (en plus de la description chimique dont ce n'est pas notre rôle de donner les détails ici), c'est que, un seul des éléments, ou ces mêmes éléments pris par groupe de deux, ne jouissent plus d'aucune des propriétés que présente leur groupement ; la présence des trois éléments est donc indispensable aussi bien *in vitro* (cytolyse expérimentale) qu'*in vivo* comme

dans le réactif iodo-ioduré acide servant au diagnostic. De même le pH de la solution qui est aux environs de 4,5 est indispensable si l'on veut conserver les mêmes propriétés particulières inhérentes au complexe. Toute variation vers un excès d'acidité ou d'alcalinité supprime les propriétés de séro-diagnostic, d'action antitumorale locale, de cytolysé *in vitro* (fait bien démontré expérimentalement) et semble-t-il aussi de traitement endoveineux.

MODE DE TRAITEMENT.

Un fait très important qu'il faut tout de suite mettre en lumière, est l'innocuité absolue de la méthode prouvée par plus de 2.000 injections intra veineuses faites chez l'homme sans accident. Il existe, en effet, une grande marge de sécurité, prouvée expérimentalement sur les animaux de laboratoire, entre d'une part la dose thérapeutique et la dose toxique et encore plus la dose léthale. Une des causes des échecs de bien des chimiothérapies en général et du cancer en particulier, est en effet certainement liée au fait qu'à la dose thérapeutique, réelle ou éventuelle, se superpose la dose toxique, comme ce fut le cas pour les éosinates, pour le plomb, voire la colchicine.

Avec la présente chimiothérapie, les malades peuvent recevoir deux ou trois injections par semaine, à la dose de 5 ou 10 cc. pendant plusieurs mois, sans qu'aucun trouble n'apparaisse : certains de nos malades ont reçu 70 ou 80 injections. A titre d'indication, voici les examens de laboratoire pratiqués à deux ans d'intervalle chez un de nos malades (obs. X) et qui montrent l'innocuité du traitement (après 40 injections intraveineuses).

	Mai 1941 (Début du traitement)	Mai 1943
Poids du malade.....	57 kgr.	55 kgr.
Tension artérielle.....	13 - 7 1/2	17 - 11
Résidu vésical.....	200 cc.	150 cc.
Urines :		
Sucre.....	0	0
Albumine.....	Traces lég.	Traces lég.
Urée.....	8 gr.	12 gr.
Sang :		
Gl. rouges.....	3.750.000	4.100.000
Gl. blancs.....	7.200	7.400
Hémoglobine.....	80 %	85

Formule sanguine :

Polynucl.....	62 %	65 %.
Eosino	1 %	2 %
Gds Monos.....	7 %	18 %
Petits Monos.....	10 %	24 %
Lympho.....	20 %	19 %

CONDUITE DU TRAITEMENT.

Le traitement consiste à injecter par la voie intraveineuse de 5 à 10 cc. de la solution iodo-iodurée acide et de la façon suivante :

1° Chez les individus présentant un assez bon état général, deux injections par semaine de 5 cc. chacune la première semaine et de 10 cc. les semaines suivantes pendant un mois. Ce traitement d'attaque est d'une importance capitale : il a été prouvé, en effet, depuis ces cinq dernières années, que de lui dépend l'inhibition sur la tumeur. Ce fait avait été largement prouvé auparavant dans l'adénocarcinome spontané de la souris ;

2° Le mois suivant de une à deux injections par semaine et finalement, une injection par semaine le troisième mois. Le malade reste ensuite en repos et en observation.

Le traitement ne produit ni choc, ni accoutumance, ni inaccoutumance. A part les médications hydrargyriques concomittantes qui doivent être rigoureusement proscrites, il n'y a pas d'incompatibilité thérapeutique avec d'autres médications, occasionnellement adjuvantes, toniques ou hématopoïétiques. Mais notre expérience a prouvé qu'il y a grand avantage à se maintenir strictement au traitement chimiothérapique de la méthode, tonique par lui-même par la présence d'iode et d'iodures. Nous n'avons jamais remarqué depuis ces dernières années que nous collaborons au traitement des malades, d'accident d'iodisme ou autre. Le traitement est très bien toléré même localement et malgré la teneur en iode, nous avons pu pratiquer jusqu'à 70 injections et plus chez un même malade sans que l'on observe de sclérose des veines.

INNOCUITÉ DU TRAITEMENT.

L'innocuité du traitement a été étudié très sérieusement par Botelho sur les animaux de laboratoire et principalement chez

le poulet, en injections intraveineuse. Le fait essentiel auquel Botelho conclut c'est que le danger en temps que toxicité des produits employés : iode, iodures et acide, sont de loin, comme nous l'avons vu, en deçà d'une dose toxique. Le danger du traitement intraveineux, qui a fait l'objet d'une longue étude expérimentale avant les premières tentatives chez l'homme et longtemps fatal pour le lapin, ce n'est pas un danger d'ordre chimique, mais un danger physico-chimique. Lorsque les solutions iodo-iodurées acides sont en contact avec le sérum à la suite de l'injection intraveineuse, il se produit tout comme *in vitro*, une précipitation de l'albumine du sérum, précipité qui, aux doses du complexe employées, se trouve toujours soluble dans un excès du sérum circulant.

Nous avons observé minutieusement les malades après les injections intraveineuses de la solution, leur demandant de nous dire chaque fois exactement ce qu'ils avaient pu ressentir dans les heures ou dans les jours suivants.

Nous n'avons en aucun cas constaté d'accident d'aucune sorte. Par contre, des constatations bien intéressantes ont pu être relevées : parmi celles-ci, l'effet antialgique semble devoir être mis au premier plan, autant à cause de l'intérêt qu'il présente pour le malade qui souffre, que pour les modalités bien particulières qui le caractérisent. Cette propriété antialgique est inhérente à la méthode et se manifeste au cours de l'action antihumorale du traitement.

Pour essayer de préciser l'effet antialgique du traitement et éviter les variations dans l'évaluation de l'intensité de la douleur, pour être certains d'être en accord complet avec les malades et leur entourage sur les améliorations ressenties, nous avons établi un test graphique sous forme de cadrans horaires. Ceux-ci représentent pour 24 heures les variations de la douleur, les phases de soulagement complet et les phases de souffrance. Ce qui nous a permis en même temps d'établir une sorte d'index des douleurs, à savoir : un premier index témoin (heures de douleur par 24 heures) et la variation de celui-ci au cours du traitement, jusqu'à disparition totale des algies quand il y a lieu. Les principaux cadrans de l'observation du malade n° 1 ont été reproduits à titre d'exemple (cf. p. 36).

Il est utile de remarquer que cette action antialgique pour-

rait sembler devoir être mise sur le compte de la présence d'iode et d'iodures dans la solution, l'action sédative de ces médicaments étant classique, mais à la faveur d'un plus grand nombre de malades traités et par la coïncidence de l'amélioration de l'état algique avec l'amélioration tumorale, il semble bien que le mode d'action analgésiant soit lié à une action directe de la solution sur la tumeur (décompression?). D'autre part, étant donné que parfois l'action antialgique du complexe se manifeste dans des cas où les malades ne trouvent plus de soulagement par l'emploi d'analgésiques et de stupéfiants de l'arsenal classique, il nous a semblé qu'il ne serait pas exagéré de considérer cette action au delà des possibilités de simples solutions iodo-iodurées. Il semble également ici, que les proportions du complexe jouent encore un rôle, car si l'on augmente la dose d'iode, les malades souffrent davantage (formative possible d'acide iodhydrique), si au contraire on réduit la quantité d'iode en faveur des autres éléments du complexe, l'action sédative semble plus marquée cependant que les propriétés freinatrices sur la tumeur maligne sont diminuées.

*
* *

Les observations qui suivent concernent pour la plupart des malades grands algiques, chez lesquels la disparition ou l'atténuation persistante des douleurs, même après l'arrêt du traitement, constitue un résultat déjà digne d'intérêt ; le recul du temps n'est pas encore suffisant pour pouvoir affirmer d'une façon définitive que les tumeurs de ces malades sont « stabilisées », néanmoins un certain nombre d'arguments plaident en faveur de cette hypothèse. Et le problème est le même pour les malades non algiques chez lesquels le test : suppression de la douleur n'existe évidemment pas.

En tout cas, nous n'avons jamais assisté au cours du traitement ni à la formation de métastases même pour les cancers ostéophiles comme ceux de la prostate ni à un « coup de fouet » dans le développement des tumeurs comme on pourra le voir dans les quelques observations que l'on va lire maintenant.

Nous croyons utile d'ajouter et M. Botelho insiste sur ce

point, que ce traitement chimiothérapique est destiné au traitement du cancer en général et c'est à ce titre que nous donnons quelques observations que nous avons glanées parmi nos malades actuellement en traitement, concernant des cas d'épithéliomas (nous n'avons pas encore entrepris de traiter des sarcomes), autres que ceux de la prostate. Il semble malgré tout, que si l'on prend des malades avec un bon état général et à une période pas trop avancée de la maladie (cf. obs. III, XIII et XIV) l'on obtienne un résultat équivalent à un état de guérison apparente (bien entendu chez ces malades l'examen histologique a été fait).

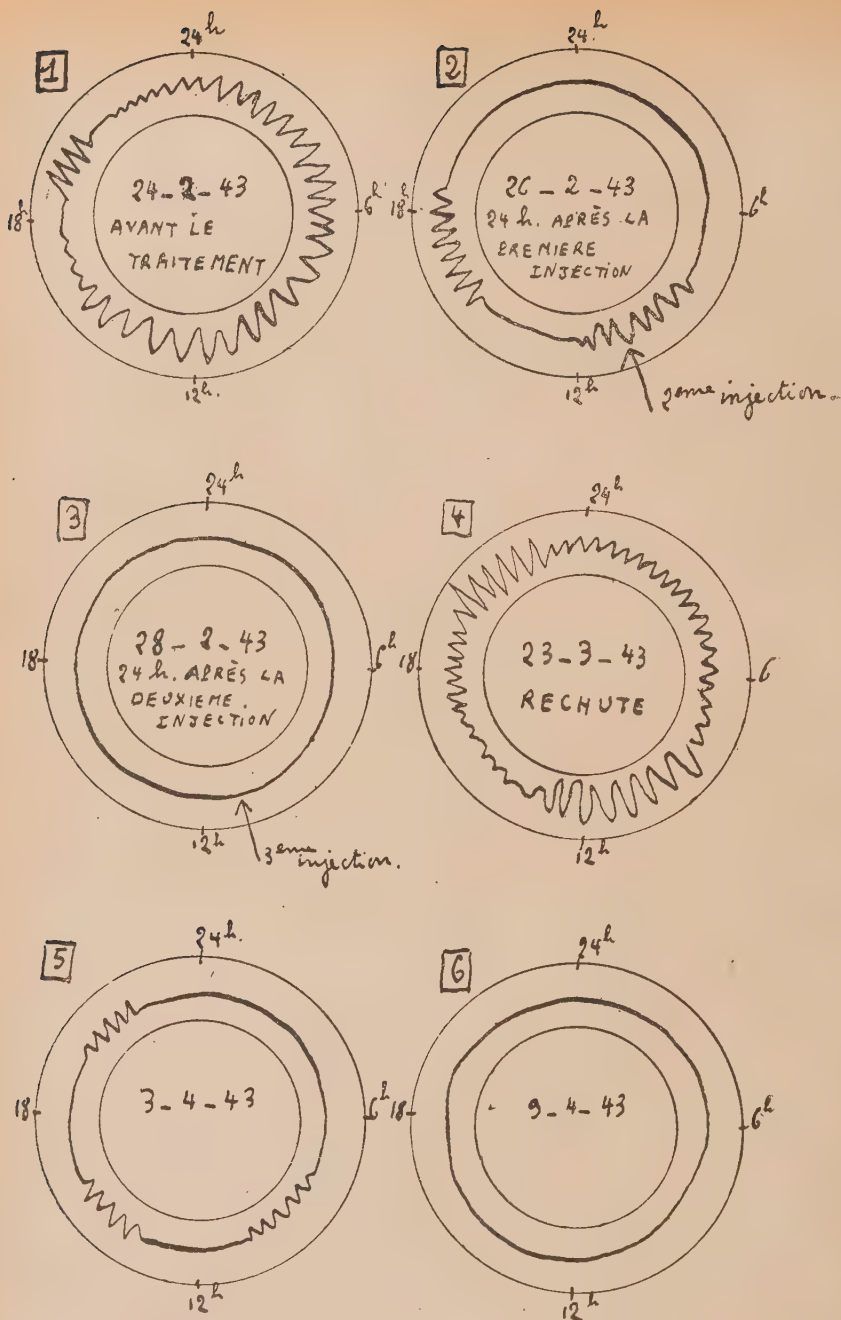
*
* *
*

OBSERVATION N° 1. — *Grand algique.*

M. Tr..., âgé de 65 ans, chauffeur de machine à vapeur dans une usine, nous est adressé en février 1943, par le Service du Dr Moulounguet de Tenon, avec le diagnostic de : volumineux adénome dégénéré de la prostate, impossible à délimiter. L'ablation chirurgicale en avait été impossible étant donnée l'étendue de la région infiltrée. Une cystostomie a été pratiquée en 1942. Ce malade présente à ce moment des douleurs par compression à type de sciatique bilatérale, extrêmement intenses, au point d'empêcher totalement la marche à certains moments. Les douleurs irradient dans la région sacrée et dans tout le petit bassin. Il nous affirme que ces douleurs sont intolérables ; les différentes médications qu'il a essayées se sont montrées inefficaces. Il a, par ailleurs, de violentes douleurs à la miction (car, bien que cystostomisé, il conserve la possibilité d'uriner un peu par la verge).

Dès le début du traitement, après la seconde injection, les douleurs de sciatique diminuent nettement d'intensité. Après avoir reçu sept injections, la marche est aisée, les douleurs de compression ont complètement disparu, le malade a repris une vie normale et très active. Puis, ayant repris son travail, il néglige de continuer le traitement. Au bout de huit jours il est repris de vives douleurs, redevient absolument impotent comme avant le début du traitement. Nous allons à son domicile reprendre le traitement ; dès la 2^e injection il peut se lever, les douleurs s'apaisent, et il revient ensuite régulièrement à l'hôpital. Il reprend son travail de chauffeur de machine. Seules quelques douleurs à la miction persistent encore ; il urine d'ailleurs un peu mieux par la verge, et le toucher rectal très douloureux auparavant, est devenu indolore. Ce malade a reçu 44 injections sans aucun inconvénient ; il ne devait jamais plus se plaindre de sa prostate. Un an plus tard, il est décédé au cours d'un œdème aigu du poumon. Le malade avait arrêté le traitement depuis huit mois sans que les douleurs aient jamais repris.

Comme pour les autres malades algiques, nous avons étudié l'évolution de la douleur sous l'influence du traitement au moyen des cadrans algigraphiques (cf. p. 33).



- 1) Avant le traitement, douleurs à peu près continuelles.
- 2) A la 7^e heure après la 1^{re} injection : détente très nette. Reprise des douleurs vers 7 h. du matin jusqu'à la 2^e injection.
- 3) Le malade ne souffre plus, après avoir reçu deux injections. Résultat maintenu jusqu'à la 72^e heure après la 3^e injection.
- 4) Rechute après interruption du traitement pendant 8 jours.
- 5) Deux nouvelles injections ont été faites depuis la rechute, les 30 mars et 1^{er} avril.
- 6) Après deux injections, les 5 et 7 avril, disparition complète des douleurs. Résultat maintenu jusqu'à la fin (octobre 43).

**OBSERVATION N° 2. — Cancer de la prostate
au dernier stade de l'évolution, très douloureux.**

M. Ran..., âgé de 56 ans, nous est adressé par le Dr Gautier de la consultation d'Urologie de Necker, avec le diagnostic de néoplasme prostatique inopérable, accompagné de fortes crises douloureuses. Ce malade était arrivé à la période terminale de la maladie lorsque nous instituons le traitement : cachectique, grabataire, ayant de fréquentes crises très douloureuses irradiant de toutes parts, dans les lombes et dans les genoux surtout. Il souffre particulièrement de 2 h. à 5 h. du matin et de 10 h. à 22 h. le soir. Depuis plusieurs mois il s'est habitué aux opiacés et prend des doses massives de morphine : jusqu'à 35 cg. par vingt-quatre heures. Etant donné cet état très avancé, le traitement ne fut entrepris et n'a été envisagé que dans le but d'utiliser son effet antialgique.

Après la 4^e injection, les douleurs siégeant dans les genoux ont presque complètement disparu, l'état général s'est un peu relevé, les doses de morphine ont pu être notablement diminuées (25 cg. au lieu de 35). Nous avons pratiqué 17 injections, puis nous avons cessé le traitement devant l'état cachectique et l'intoxication progressive consécutive à ces doses importantes d'opiacé. Le malade est mort trois mois après la fin du traitement sans que les douleurs aient repris.

**OBSERVATION N° 3. — Cancer de la prostate, très douloureux.
Bon état général.**

M. Jor..., âgé de 52 ans, nous est présenté par le Dr Busson (Urologie de Necker), porteur d'un adénome dégénéré de la prostate, accompagné d'une violente sciatique gauche qui nécessite des injections locales d'anesthésiques (Thiodacaine + Dunacaine). Il vient à la consultation en s'aidant de béquilles ; la nuit des crises paroxystiques surviennent empêchant le sommeil. Il a de plus des mictions impérieuses, parfois de l'incontinence nocturne, une pollakiurie importante ($J = 20$, $N = 8$) et un résidu vésical de 600 cc. Le Dr Pérard, auquel ce malade a été présenté conclut à l'inopérabilité et à l'évolution fatale.

Il y a lieu de résumer cette observation en la divisant en trois phases :

1^{re} Phase. — Dès la première injection intraveineuse du complexe iodo-ioduré acide, le traitement local ayant été supprimé, une amélioration de la douleur de sciatique gauche se produit ; le malade ressent, par ailleurs, une réaction bien spéciale que nous avons pu observer chez un grand nombre de malades : quelques heures après l'injection une sensation de « picotement, de travail » périnéal se produit que nous qualifions de « réaction focale ». A la 8^e injection, l'état algique est considérablement amélioré, les crises paroxystiques s'espacent de plus en plus, les mictions sont beaucoup moins douloureuses, la pollakiurie diminue ($J = 8$, $N = 7$).

2^e Phase. — Impressionnés par un résultat aussi rapide sur un malade ayant des douleurs aussi prononcées, nous décidons d'interrompre momen-

tanément le traitement pendant 15 jours : les douleurs réapparaissent, les mictions redeviennent pénibles, la pollakiurie s'accroît : (J = 15 — N = 8).

3^e Phase. — Le traitement est repris. Nous faisons trois injections à quatre jours d'intervalle, au bout desquelles le malade est de nouveau amélioré.

Après un total de 20 injections, sans aucune autre médication, la sciatique a presque complètement disparu, le malade a pu supprimer ses béquilles, les douleurs mictionnelles ont cessé, l'état général est excellent. Le Dr Busson qui nous l'avait confié, conclut : « L'amélioration de ce malade est considérable, cette influence sur les douleurs est vraiment impressionnante ».

Ce malade a, depuis, repris ses occupations. Nous le voyons tous les quatre ou six mois : il reçoit alors une série de 5 ou 6 injections. Au total, il a reçu 49 injections et a repris 18 kgs. Son état général est actuellement excellent.

Une résection par voie endo-urétrale pour permettre l'évacuation totale du cul-de-sac vésical, éviter l'infection urinaire et permettre une biopsie a été pratiquée au cours du traitement. L'examen histologique des fragments confirmait bien le diagnostic :

« Les fragments prélevés sont tous envahis par un « épithéliome glandulaire polymorphe avec quelques plages atypiques formées de cellules cylindriques à protoplasme très clair groupées en tubes ou en petits cordons pleins (certaines images simulent d'assez près l'aspect d'un hypernéphrome). On trouve de plus de vastes zones d'infiltration atypique tendant vers l'égayage monocellulaire. Activité mitotique peu marquée. Stroma dense, parfois très inflammatoire. »

OBSERVATION N° 4. — Cancer de la prostate très douloureux, très évolué.

M. Go..., âgé de 74 ans, nous est adressé par le Dr Giar de la consultation d'Urologie de Necker avec le diagnostic de néoplasme primitif de la prostate, inopérable et déjà cystostomisé. Ce malade présente des douleurs survenant par crises paroxystiques très intenses surtout la nuit, ne laissant que deux heures de sommeil. Irradiant au périnée, à l'anus, à la verge, les analgésiques habituels sont inopérants. Le toucher rectal est très douloureux. Il nous affirme que cet état est incompatible avec une vie normale et son psychisme est très altéré.

Nous entreprenons son traitement le 17 février 1943. La nuit qui suit la première injection est exempte de douleurs. Après trois injections le malade ne souffre plus qu'une fois dans la journée. Ce malade a reçu 33 injections, il a repris une vie normale, sa famille le trouve transformé. Le toucher rectal est devenu indolore.

Remarque. — Ce malade insistait sur la réapparition de douleurs siégeant dans la verge, à l'effort surtout et pendant la marche. Ces douleurs nettement différentes de celles du début nous conduisirent à pratiquer une radiographie qui nous montra un calcul vésical que l'on a enlevé chirurgicalement.

**OBSERVATION N° 5. — Cancer de la prostate très évolué
et très douloureux.**

M. Du..., âgé de 65 ans. nous est adressé par le Dr Giard pour néoplasme prostatique particulièrement douloureux. Ce malade vient le 24 mars 1943. Il a subi en mai 1942 un forage de la prostate par voie endo-urétrale. Il présente des douleurs périnéales continuelles, très intenses surtout dans la station debout. La marche est très pénible. Les mictions sont très douloureuses, le toucher rectal détermine des douleurs très vives.

Après avoir reçu 4 injections, les douleurs deviennent beaucoup moins prononcées. Peu à peu la marche s'améliore (un mois et demi après le début du traitement, le malade nous dit avoir pu faire une longue marche en portant une lourde charge sans ressentir la moindre douleur).

Les douleurs à la miction n'existent plus. Après avoir reçu 10 injections intraveineuses, une pneumonie l'oblige à rester chez lui et à interrompre son traitement pendant vingt-quatre jours. Néanmoins l'amélioration persiste longtemps et ce n'est que dans les deux derniers jours qu'il recommence à souffrir comme auparavant.

Nous reprenons le traitement après cette interruption imprévue et dès la 2^e injection tous les phénomènes douloureux disparaissent à nouveau. Cependant il reste affaibli à la suite de sa pneumonie et son état général déficient l'oblige à se faire hospitaliser. Nous avons alors cessé le traitement. Peu à peu il a continué à se cachectiser et est mort au bout de 4 mois, mais sans qu'aucune douleur ne soit réapparue et sans qu'aucune métastase n'ait été révélée par la radiographie ou par l'autopsie.

**OBSERVATION N° 6. — Cancer de la prostate très évolué
et très douloureux.**

M. Me..., âgé de 65 ans, nous est adressé par le Dr Gouverneur avec le diagnostic de néoplasme prostatique développé sur un adénome, opéré en 1938 et traité depuis par 26 séances de radiothérapie.

Depuis 1941, ce malade souffrait de douleurs sacrées continuelles avec pollakiurie et douleurs à la miction. La radiothérapie d'un effet antalgique assez net au début, est devenue inefficace et l'état douloureux a repris depuis mars 1943. Les analgésiques habituels sont sans effet. Il dort peu. La pollakiurie est de : J = 3 — N = 6. Chez ce malade, l'amélioration a été longue à obtenir. Ce n'est qu'après la 11^e injection que les douleurs de la région sacrée se sont nettement atténuées, permettant au malade de dormir 3 ou 4 heures de suite, en diminuant, voire même en supprimant les analgésiques. Les mictions sont devenues moins douloureuses, la pollakiurie diminuée (J = 3 — N = 3. Certaines nuits même sans aucune miction).

Nous n'avons pu pratiquer que quinze injections à ce malade, car, habitant la province, il a dû rentrer chez lui pour des raisons de famille, avant d'avoir pu recevoir un traitement suffisamment prolongé.

OBSERVATION N° 7. — *Cancer de la prostate très évolué, très douloureux.*

M. Cho..., âgé de 75 ans, ayant des antécédents athéromateux, nous est adressé par le Dr Giard, pour adénome prostatique dégénéré, en mai 1943. Il a subi, dix mois auparavant, une résection prostatique endo-urétrale après cystostomie. La tumeur s'est propagée à la vessie.

Lorsque nous entreprenons son traitement, il souffre de douleurs continues à type de sciatique gauche, avec des irradiations dorso-lombaires empêchant le sommeil (le malade déclare ne dormir qu'une heure par nuit). Ces douleurs ne sont pas calmées ou ne sont que très faiblement atténuées par les analgésiques habituels. Il a par ailleurs des hématuries fréquentes et abondantes.

Le traitement est entrepris le 15 mai 1943. Dès la deuxième injection, le malade ressent une détente marquée par une accalmie des douleurs survenue sept heures après, permettant un sommeil de quatre heures consécutives. Après avoir reçu 8 injections, il ne souffre pratiquement plus. Les analgésiques sont presque totalement supprimés.

Nous lui faisons dix injections de suite à 3 ou 4 jours d'intervalle et lorsqu'il sort de l'hôpital, il nous déclare que ses douleurs ont considérablement diminué en durée et en intensité; le sommeil est revenu; certaines nuits sont absolument sans douleur. De plus, fait intéressant à noter, les hématuries semblent diminuer de fréquence. Trois semaines plus tard, le malade est mort à la suite d'une hémiplegie, vraisemblablement par ramollissement cérébral, pour lequel son passé adénomateux nous a semblé devoir être mis en cause.

OBSERVATION N° 8. — *Cancer de la prostate très évolué et très douloureux.*

M. Ob..., âgé de 63 ans, nous est adressé par le Dr Gouverneur avec le diagnostic de néoplasme prostatique. Opéré en 1940, puis irradié; une récurrence s'est produite avec propagation vésicale ayant nécessité une cystostomie.

Ce malade souffre de douleurs à type de sciatique gauche survenant par intermittence.

L'effet antalgique ayant été difficile à obtenir et le volume de la prostate ne permettant pas d'envisager un mécanisme de compression dans la genèse de la douleur, la sciatique unilatérale gauche fut reconnue d'origine non néoplasique et fut soumise à un traitement habituel des sciaticques.

Ce malade a reçu 24 injections puis, habitant dans le département de la Meuse, et à cause des difficultés de transport et de la fatigue que lui occasionnaient les voyages pour venir se faire soigner à Paris, il a abandonné le traitement.

Néanmoins le toucher rectal, pratiqué par M. Gouverneur, le 25 novembre 1943, juste avant son départ et huit mois après le début du traitement, ne montrait aucune augmentation du volume de la tumeur prostatique.

OBSERVATION N° IX. — *Cancer de la prostate douloureux avec bon état général.*

M. Deb..., âgé de 64 ans, nous est adressé par le Service d'Urologie de l'Hôpital Franco-Musulman, le 8 octobre 1943, avec le diagnostic d'épithélioma de la prostate très induré et propagé surtout à la corne gauche. Ce malade souffrait d'une sciatique bilatérale et de douleurs périnéales sourdes continuelles, apparaissant depuis août 1943, surtout en position assise. La pollakiurie est de $J = 5 - N = 3$; il a des mictions impérieuses et difficiles nécessitant des efforts pénibles.

Dès les premières injections, ce malade a été fortement amélioré au point de vue de ses douleurs ; le sommeil redevient normal ; les douleurs de sciatique disparaissent ; la marche devient plus aisée. Nous lui faisons 19 injections à raison de deux, puis une par semaine, puis tous les 15 jours seulement. En mars 1944, l'état du malade étant tout à fait satisfaisant, nous arrêtons le traitement. Une nouvelle série de quatre injections est pratiquée deux mois plus tard ; nous arrêtons de nouveau et ce n'est que quatre mois plus tard, en octobre 1944, que nous le revoyons. Il se plaint alors de quelques pesanteurs périnéales : nous refaisons une série de cinq injections qui le remettent en excellent état. Nous le revoyons en avril 1945, toujours en bon état, mais souffrant un peu : nous reprenons le traitement qui l'améliore encore une fois très rapidement.

Il a reçu en tout en un an et demi 33 injections. Il mène une vie absolument normale, son état général est très bon.

Le toucher rectal, pratiqué le 23 novembre 1944 par le Dr Gouverneur, a montré que la tumeur n'avait pas progressé.

OBSERVATION N° X. — *Carcinose prostatopelvienne non douloureuse chez un vieillard.*

M. Se..., âgé de 85 ans, ayant de longue date une défaillance cardiaque (bruit de galop à l'auscultation), est vu pour la première fois en septembre 1941. Il présente à ce moment un cancer de la prostate, diffus, envahissant le petit bassin, les mictions très difficiles depuis longtemps sont devenues impossibles et le malade se sonde régulièrement plusieurs fois par jour. Il ne souffre pas et l'intervention chirurgicale ne pouvant être tentée, le traitement est entrepris en septembre 1941 dans le seul but de tenter la stabilisation de sa tumeur.

Au cours de ces quatre années bientôt écoulées, ce malade a reçu par séries espacées d'intervalles de repos, 54 injections intraveineuses. Le médicament a été très bien toléré. Comme on l'a vu plus haut, p. 31, l'examen à deux ans d'écart de sa formule sanguine, de son azotémie, n'ont montré que des avantages possibles du traitement. Actuellement le malade est en très bon état général ; il n'a pas fait de métastases, la sonde qu'il utilise plusieurs fois par jour pour évacuer sa vessie passe toujours sans difficulté. Enfin le toucher

rectal ne révèle aucune augmentation de sa tumeur prostatopelviennne. Ajoutons que sa défaillance cardiaque ne s'est nullement aggravée.

OBSERVATION N° XI. — *Cancer de la vessie, très douloureux, très avancé dans son évolution.*

Mme Mou..., âgée de 65 ans, nous est adressée par le Professeur Chevassu, avec le diagnostic de néoplasme vésical inopérable, déterminant des douleurs très pénibles et accompagné d'hématuries presque continuelles.

Nous voyons cette malade, à l'état général très touché, le 22 mars 1944 pour la première fois. Elle a des douleurs intenses depuis cinq mois, douleurs à type de faux besoin d'aller à la selle, irradiant dans tout l'abdomen, en particulier à droite. Les mictions exacerbent ces douleurs.

Cette malade a été traitée par de nombreuses séances de fulguration de la vessie et ne peut se passer aucun jour des analgésiques habituels qui l'apaisent momentanément. L'après-midi qui a suivi la première injection a été déjà marquée par une grosse amélioration.

La douleur a complètement cessé ; contrairement à ses habitudes, elle n'a pris aucun analgésique ; elle n'a pas eu d'hématurie et ce n'est que le surlendemain de cette première injection que la douleur devait reparaitre. Cette malade n'a reçu en tout que trois injections, car elle a présenté un malaise à type de spasme artériolaire-cérébral avec troubles dyspeptiques et mentaux, qui semble avoir été en rapport avec une hypertension artérielle (21-12) datant de plusieurs années.

Les douleurs périnéales ne devaient plus reparaitre après la 3^e injection intraveineuse, non plus que les hématuries, mais l'état général a décliné peu à peu : pâleur progressive du teint, amaigrissement, anorexie, asthénie et évolution fatale trois semaines après, sans qu'aucune douleur ait reparu.

Cette malade n'avait été entreprise que pour l'effet antialgique du traitement, étant donné son état d'intoxication très avancé.

OBSERVATION N° XII. — *Cancer de la langue, incurable, très douloureux.*

M. Mou... nous est adressé le 11 mai 1944 pour épithélioma de la langue, traité par le radium et présentant une radio-nécrose du maxillaire inférieur. Il souffre de douleurs aiguës, avec otalgie bilatérale et persistant 24 h. sur 24 s'il ne prend pas d'opiacés : ceux-ci lui donnent un repos de quelques heures. La déglutition est douloureuse et ne permet qu'une alimentation presque exclusivement liquide. L'élocution est très difficile, l'ouverture de la bouche presque impossible. Il existe une sialorrhée abondante et les parties sphacélées de la langue sont infectées et saignent au moindre contact. Le traitement chimiothérapique est institué le 13 mai 1944. Au bout de cinq jours, l'otalgie a entièrement disparu, la douleur à la déglutition également, permettant une alimentation plus consistante ; l'élocution devient plus facile ; les arcades dentaires s'écartent davantage ; la sialorrhée est moins abon-

dante, la langue apparaît plus propre, n'est plus hémorragique et le malade supprime totalement les injections d'opiacés.

On pratique six injections intraveineuses à ce malade : dix jours après l'arrêt du traitement, l'effet antialgique persiste toujours.

Etant donné l'état de grande faiblesse du malade, on décide de lui administrer du calcium (gluconate) par la voie veineuse. La première injection se fait sans incident, mais à la suite de la seconde, quelques minutes après, un frisson intense se produit durant 1/4 d'heure, suivi d'une élévation thermique à 40°, puis le lendemain, une hypothermie à 35°. Après une oscillation thermique de trois jours, le malade succombe le 10 juin 1944. Le Dr Jacquelin, appelé à l'occasion des premiers troubles, affirma l'origine médicamenteuse (gluconate de calcium) de cet accident, auquel serait peut-être associée une embolie septique de coïncidence.

OBSERVATION N° XIII. — *Cancer du sein chez une femme jeune.*

Mme Da..., âgée de 42 ans, opérée le 15 juin 1944, d'un adénome du sein droit, pour lequel on a pratiqué une simple excision du nodule. Mais l'examen histologique de la pièce opératoire, pratiqué par mesure de prudence, révèle un épithélioma : tubuleux et atypique, avec nombreuses mitoses, stroma irrégulier avec assez abondante infiltration lymphoïde diffuse, et infiltration libre du tissu adipeux à la périphérie (examen pratiqué au Centre anticancéreux de Necker). La malade refuse alors l'opération qui lui est alors proposée, soit l'ablation du sein droit et le curage ganglionnaire. Elle refuse également la radiothérapie.

Elle nous est alors confiée le 3 juillet 1944. L'examen du sein droit révèle deux noyaux indurés (fibreuse) à l'endroit de la résection, et dans l'aisselle deux petits ganglions non douloureux, mobiles et un peu durs. Le sein gauche est normal. L'état général est excellent, elle a un peu maigri (6 kgs en 1 an 1/2). La radiographie a montré l'intégrité complète du squelette.

Le traitement a été entrepris le 3 août 1944. Dès la deuxième injection intraveineuse, la malade a ressenti un léger picotement dans le sein droit (réaction focale) et une sensation de grande fatigabilité; 8 jours après le début du traitement, il semble que les deux petits ganglions axillaires du côté droit ont nettement diminué de volume.

Cette malade a reçu 33 injections. Localement, la cicatrice de l'intervention de juin 1944 est toujours souple; les adénopathies axillaires droites ont régressé. Le sein gauche est normal, l'état général est excellent.

* * *

Voici maintenant deux observations très intéressantes, de cancers de la prostate ayant nécessité une cystostomie qui était considérée comme définitive par le chirurgien et qui a pu être refermée après le traitement chimiothérapique.

OBSERVATION N° XIV. — *Cancer de la prostate, douloureux, cystostomisée.*

M. Mar..., âgé de 74 ans, présente un épithélioma diffus de la prostate, ayant nécessité une cystostomie en octobre 1943 (opéré par le Dr Bergeret).

Il nous est envoyé en mai 1944. Son état général est bon, sa sonde vésicale fonctionne bien, il n'a aucune métastase. Il ressent une douleur sourde à type de pesanteur périnéale profonde, accentuée surtout en position debout. Les mictions sont très douloureuses (car bien que cystostomisé, il urine un peu par la verge).

A partir de la 3^e injection, le malade se sent soulagé de cette sensation de pesanteur périnéale. Peu à peu, l'état s'améliore encore. Nous pratiquons une série de 34 injections intraveineuses. En septembre 1944, à la suite d'une cystoscopie n'ayant pas montré de propagation à la vessie, mais quelques bourgeons saignants qui occasionnent des hématuries, on procède à une électro-coagulation de ceux-ci et l'on a la possibilité de faire une biopsie. L'examen histologique montre : « épithélioma tubuleux et atypique infiltré. Nombreuses mitoses, stroma dense ».

Le toucher rectal est absolument indolore. Nous continuons encore les injections intraveineuses et à la 38^e, en novembre 1944, soit sept mois après le début du traitement, on pratique la fermeture chirurgicale de sa cystostomie.

Depuis nous avons fait de nouvelles séries d'injections : il en a reçu 53 en tout. Il urine parfaitement par les voies naturelles et sa cicatrice de cystostomie ne s'est pas réouverte. Son état général est excellent, aucune métastase n'est apparue. La fermeture de cette cystostomie tient donc depuis 7 mois.

OBSERVATION N° XV. — *Carcinose prostatopelvienne, très douloureuse, inopérable.*

M. Rou., âgé de 71 ans, présente un épithélioma de la prostate traité par 62 séances de rayons X. Il est cystostomisé depuis mai 1944.

Ce malade se plaint de douleurs continues, très intenses dans le périnée et dans les membres inférieurs apparues depuis dix-huit mois. Le toucher rectal est très douloureux.

Nous entreprenons son traitement le 1^{er} septembre 1944. A la suite de la première injection, le malade ressent une amélioration considérable des douleurs pendant trois heures. Après la 3^e injection, l'amélioration a persisté 36 heures, puis les douleurs sont revenues ; elles ont été atténuées par les injections suivantes, mais elles ont réapparu de temps en temps au cours du traitement.

Après la 11^e injection, l'état général du malade est satisfaisant ; ses douleurs sont très atténuées ; le toucher rectal est absolument indolore. Examiné par le Dr Gouverneur, il est décidé de fermer chirurgicalement sa cystostomie : cette opération est pratiquée le 11 octobre. Nous continuons ensuite le traitement. Le malade garde d'abord une sonde à demeure pen-

dant quelques jours puis on la lui enlève et il urine d'une façon normale ; les mictions ne sont pas douloureuses. Nous avons fait en tout 21 injections. Le malade est rentré chez lui ; sa cicatrice de cystostomie ne s'est pas réouverte ; il a repris une vie normale. Les douleurs n'ont pas repris et les mictions par les voies naturelles sont toujours normales.

OBSERVATION N° XVI. — *Cancer de la prostate, non douloureux, inopérable.*

M. Mei..., âgé de 77 ans, nous est adressé par le Dr Giard (Consultation d'Urologie de Necker) pour un épithélioma prostatique inopérable. Ce malade ne souffre pas ; il est venu consulter à cause d'une pollakiurie importante : (J = 12 — N = 6) apparue progressivement depuis février 1943. Son état général est bon quoiqu'il ait maigri de 10 kgr. en un an.

A l'examen, on trouve une grosse prostate très dure, la masse indurée dépasse largement les limites de la loge prostatique. Le canal urétral est normal ; il n'y a pas de résidu vésical. De temps à autre il éprouve une légère douleur à la miction.

Le traitement a été entrepris en septembre 1943. Nous lui avons fait d'abord une série de 15 injections de 5 cc. chacune à raison de deux par semaine, suivie d'un arrêt de 15 jours. Reprise du traitement à raison d'une injection par semaine pendant 4 mois. Le traitement est alors interrompu pendant un mois puis repris en faisant encore une injection par semaine.

Actuellement, ce malade a reçu 42 injections. Son état général est excellent ; son poids n'a pas varié, son appétit est normal ; il n'a aucune douleur. Au toucher rectal, la masse prostatique n'a pas augmenté de volume (examen du Dr Gouverneur). Le malade n'avait pas de résidu vésical quand nous avons entrepris son traitement : il n'en a toujours pas.

OBSERVATION N° XVII. — *Cancer de la prostate, douloureux avec bon état général.*

M. Vay..., âgé de 63 ans, nous est adressé en août 1944 avec diagnostic d'épithélioma de la prostate dont le début clinique remonte à septembre 1943.

Ce malade se plaint de douleurs à la miction très pénibles et d'une sensation de pesanteur douloureuse périnéale continue. La pollakiurie qui est très marquée (35 à 45 mictions par 24 heures) est extrêmement pénible puisque chaque miction s'accompagne de douleurs insupportables. L'état général est déjà altéré, teint jaune et amaigrissement.

Le traitement est entrepris le 11 août 1944. A la suite de la 1^{re} injection, il y a une nette amélioration de la douleur. Cette amélioration persiste trois jours ; le 4^e jour la douleur reprend. Après avoir reçu 5 injections les mictions sont devenues moins pénibles et moins fréquentes ; entre les mictions, le malade n'accuse plus aucune douleur. Ses nuits sont bien meilleures. Après la 18^e injection, en novembre, soit 3 mois 1/2 après le début du trai-

tement, l'état général est nettement amélioré, l'appétit est revenu, il ne souffre absolument plus et reste 3 ou 4 heures consécutives sans uriner. Le teint est devenu meilleur.

Ce malade a reçu actuellement 34 injections au total depuis août 1944. Son amélioration persiste à tous points de vue : il ne souffre pas, dort bien, n'est réveillé que par 3 ou 4 mictions nocturnes. La prostate n'est plus douloureuse au toucher rectal, il semble que sa consistance soit moins dure.

Ce malade a repris une vie normale. Il habite la banlieue et vient de temps en temps se faire faire une série d'injections purement par précaution.

Commentaires des observations citées.

L'action du présent traitement chimiothérapique sur la douleur est certainement celle qui est la plus nette. Il ne s'agit pas d'une action sédative passagère, comme pour les analgésiques habituels, mais d'une analgésie relativement lente à apparaître, apparaissant d'ailleurs au bout d'un temps variable selon les malades, dès le premier jour du traitement (obs. III, IV, V, XI, XV, XVII), ou à la suite des 3 ou 4 premières injections (obs. I, II, V, VII, IX, XIV). Dans certains cas, l'amélioration ne se produit que plus tardivement (obs. VI, VIII). La méthode agit donc d'une façon progressive sur les douleurs jusqu'à la cessation du traitement. Une fois installée, la disparition des douleurs persiste. Dans certains cas une rechute peut se produire, cas dans lesquels en général le traitement a été interrompu trop tôt volontairement (à titre de test) ou non : le traitement repris, les douleurs disparaissent à nouveau (obs. I, III, IX).

Le fait que certains malades, dont le traitement a été commencé en 1942 ou 1943, ne souffrent plus actuellement sans avoir reçu d'injection depuis plusieurs mois (obs. III, IX, XIV, XVII) est un argument puissant en faveur de cette action anti-algique vraiment spéciale.

L'étude « algigraphique » faite sur les cadrans, nous a permis d'objectiver de la façon la plus précise possible ce résultat obtenu sur les douleurs.

Le toucher rectal a pu, dans plusieurs cas, être également un test précieux pour juger de l'effet antialgique du traitement, lorsque, après un certain nombre d'injections, cet examen très douloureux auparavant, pouvait être pratiqué sans provoquer aucune plainte de la part du malade (obs. I, IV, V).

Bien entendu la cessation des douleurs par le traitement coïncide avec la possibilité de supprimer progressivement les analgésiques classiques.

Et même, les malades dont l'état très avancé dans l'intoxication cancéreuse ne permettait pas d'espérer une longue survie, ont pu arriver jusqu'à la phase terminale sans que les douleurs reparaissent (obs. II, V, XII), même après cessation du traitement depuis un certain temps et tout analgésique étant supprimé.

Nous avons constaté également une action favorable sur les troubles fonctionnels des prostatiques (dysurie). La pollakiurie, le résidu vésical, les douleurs à la miction, autant de symptômes dont l'amélioration plaide en faveur de l'action décompressive du traitement sur la tumeur et qui se manifestent de façon constante.

Certaines observations permettent également de penser comme les expériences de laboratoire l'avaient fait prévoir à M. Botelho (diminution appréciable du temps de coagulation chez le lapin ayant reçu l'injection) que la médication a une action bienfaisante sur les hémorragies : sur trois cancers de la vessie, les hématuries ont été fortement améliorées (obs. VII) et même ont disparu dans le cas où elles avaient résisté au traitement par les fulgurations vésicales (obs. XI).

Mais si l'action sur les éléments : douleur, symptômes fonctionnels, hémorragie est intéressante, il ne faut pas qu'elle fasse perdre de vue que ces propriétés ne sont que des effets secondaires de la méthode et inhérents à celle-ci, dont le but principal ainsi que toute l'expérimentation sur l'animal, qui en découle, vise à l'arrêt de l'évolution tumorale elle-même ; inhibition incontestable dans certains cas pris au début, sur laquelle il n'y a pas lieu d'insister dans ce travail puisque son appréciation est fonction surtout d'un certain recul du temps, comme nous l'avons déjà dit.

MANIFESTATION CLINIQUE DE L'EFFET DU TRAITEMENT SUR LA TUMEUR.

Un autre élément nous paraît intéressant à souligner car il est objectif et sort de la possibilité d'un phénomène d'auto-

suggestion. Il évoque par ailleurs une action possible du complexe sur la tumeur *in situ* : il s'agit de cette sensation survenant quelques heures après l'injection intraveineuse et que nous avons qualifiée de « réaction focale », réaction parfois douloureuse que les malades qualifient souvent de « travail », siégeant strictement dans la région tumorale et constituant une véritable délimitation de la tumeur, indiquée par le malade. Cette réaction est fréquente, elle est particulièrement nette à la suite des premières injections, sa durée peut se prolonger quelques heures. On la constate aussi souvent lorsque le traitement est repris après une interruption. Cette réaction focale a été particulièrement marquée chez les malades des observations III et XIII. Souvent la cessation de la douleur fait suite à une forte réaction focale : elle fait prévoir, en général, la cessaation prochaine de la douleur.

ACTION DU TRAITEMENT SUR L'ÉTAT GÉNÉRAL.

Le traitement semble avoir une action bienfaisante sur l'état général des malades (obs. III, X, XVII). Aussi bien sur le poids qui cesse de décroître ou qui augmente, que sur l'activité générale du sujet, sur la formule sanguine (pas de phénomènes hémolytiques), sur la tension artérielle qui tend à se normaliser et sur le taux de l'urée sanguine.

ENFIN QUELLE EST L'ACTION DU TRAITEMENT SUR L'ÉVOLUTION TUMORALE.

Comme nous l'avons déjà dit, et nous croyons devoir insister sur ce fait, nous nous abstenons d'interpréter actuellement les effets de la méthode en temps que traitement curatif du cancer, une inhibition tumorale seule pouvant être envisagée. L'action curative sur le néoplasme est en effet bien difficile à juger, surtout chez les malades non algiques, sans lésion apparente et n'ayant aucun trouble fonctionnel (obs. X). Pour ceux-là, il faudrait un très long délai pour pouvoir certifier que l'on a obtenu un résultat et il faudrait un délai non moins long pour pouvoir affirmer qu'il y a eu un arrêt quelconque de l'évolution tumorale chez les malades dont même les douleurs, la

pollakiurie, les hématuries ont été supprimées. Néanmoins certains faits nous paraissent avoir une valeur non négligeable :

1^o La possibilité d'avoir fermé la cystostomie de deux malades atteints de cancer de la prostate, cystostomies qui avaient été pratiquées comme devant être définitives et qui, une fois suturées, ont permis des mictions normales, cela depuis 7 mois dans un cas (obs. XIV) et 8 mois dans l'autre (obs. XV) sans que la suture se soit désunie. Il semble que dans ces deux cas, si le néoplasme avait continué à évoluer, la fermeture de la vessie aurait dû être de courte durée.

2^o Le cas du malade de l'observation X, dont le début du traitement remonte à septembre 1941, commence à faire partie de ceux que l'on remarque pour leur survie, d'autant plus qu'il ne s'agissait pas d'un cancer intra-prostatique, mais déjà diffus dans le petit bassin. Cependant cette survie est encore insuffisante pour formuler une opinion définitive sur le pouvoir inhibiteur de la méthode.

3^o Le cancer du sein, pris pour un adénome, traumatisé chirurgicalement et pour lequel l'ablation totale de la glande n'a pas été pratiquée, est encore un fait remarquable, si l'on observe que cette intervention a eu lieu en juin 1944 et que, à l'heure actuelle, aucune modification ne s'est produite, pas de récurrence, pas d'adénopathie, état général excellent. Si ce cas n'est pas non plus une preuve certaine de l'action inhibitrice du traitement de Botelho sur les tumeurs malignes, car on a vu de pareilles tumeurs rester longtemps silencieuses après simple résection, sans aucun autre traitement consécutif (20) il n'en est pas moins vrai que, d'une part, l'évolution la plus probable eût été la récurrence au bout de quelques mois, et que, d'autre part, cette récurrence aurait permis de conclure à l'inefficacité certaine du traitement si elle s'était produite au cours de celui-ci.

QUEL SERAIT LE MODE D'ACTION DE CETTE CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-CANCÉREUSE ?

Il ne peut être question pour le moment de vouloir établir une théorie précise sur le mécanisme intime qui préside à l'action du médicament sur la cellule cancéreuse ; mais nous

croions intéressant de faire allusion à une explication possible sur le mode d'action du traitement qui fait l'objet de plusieurs hypothèses émises par Botelho, chacune d'elles étant étayée par certains faits expérimentaux :

1^o Cytolyse partielle du protoplasme de la cellule cancéreuse par la solution iodo-iodurée acide, qui a donné origine à la méthode.

2^o Modification chimique du milieu cancérigène par changement de la structure chimique d'un élément cancérigène X circulant dans le sérum cancéreux.

3^o Transformation du caractère embryonnaire des cellules tumorales par évolution vers le type adulte, ce qui a été admis à un certain moment en cancérologie comme un moyen d'action possible dans le retardement de l'évolution tumorale.

Il faudra certainement de nouvelles et patientes recherches expérimentales pour dire quelle est celle de ces hypothèses qui doit prévaloir ou si chacune n'entre pas pour une certaine part dans la vérité. Mais au cours de ce travail, nous nous sommes astreints formellement à ne citer que les faits facilement constatables et auxquels nous avons pu assister au cours du traitement ; aussi croyons-nous pouvoir dire que, sauf pour les petites tumeurs ou pour les petites métastases, il ne faut pas s'attendre à une disparition macroscopique du néoplasme : celui-ci persiste la plupart du temps, le malade vivant en symbiose avec lui et avec le traitement (Obs. X, XVII, III) continué par sécu-rité.

C'est ainsi que chez certains malades, en traitement depuis un certain temps, si l'on pratique une biopsie (résection endoscopique de l'observation III), on constate peu de variation au point de vue histologique, contrastant d'une façon frappante avec l'excellent état général du malade et l'arrêt de l'évolution tumorale contrôlée périodiquement par le toucher rectal chez les prostatiques.

Lorsque l'action sur la douleur est rapide et que les phénomènes de décompression tumorale semblent précoces par rapport au soulagement, il ne faudrait peut-être pas exclure *a priori* la possibilité de la neutralisation par cette chimiothérapie,

d'une toxine cancéreuse de nature X, entrant pour une part dans le déclenchement de la douleur de certains cancéreux ? Ceci expliquerait le fait incontestable et quelquefois paraissant difficile à interpréter : l'amélioration souvent définitive de certains malades dès les premières injections du médicament, cas dans lesquels la décompression n'est pas encore en cause, alors qu'il n'y a aucun sédatif dans le produit injecté. Ce fait peut être rattaché à la constatation que nous avons eu souvent l'occasion de faire et à laquelle nous attachons une assez grande importance, à savoir que chez les prostatiques algiques lorsque leurs douleurs ont cessé se superpose également un toucher rectal indolore qui ne l'était pas auparavant.

Cependant il ne faut pas rejeter non plus l'hypothèse d'une cessation définitive des douleurs par une décompression portant sur la régression de l'inflammation péritumorale.

CONCLUSIONS

I. — Le traitement médical du cancer a fait l'objet depuis longtemps de nombreuses tentatives aussi bien localement que par voie parentérale. Les substances employées ont été les plus diverses : métaux, métalloïdes, substances organiques, vitamines, glandes endocrines, hormones, substances toxiques, sérum, vaccin ou même association entre elles de substances de ces diverses catégories.

Actuellement on ne peut considérer, malgré tous ces efforts, aucun de ces traitements comme ayant résolu le problème de la thérapeutique médicale du cancer.

II. — Par contre, il serait exagéré de nier à quelques-unes de ces méthodes, résultant d'efforts méritoires de la part de leurs auteurs, une certaine valeur au moins partielle.

III. — Dans les échecs enregistrés, il est possible qu'il faille attribuer une certaine part au fait que l'on a dû s'adresser à des malades arrivés à la phase ultime de l'évolution cancéreuse. Les échecs peuvent être également souvent mis sur le compte de la toxicité des produits employés, la dose susceptible d'être thérapeutique étant trop voisine voire souvent superposable à la dose dangereuse (sels de plomb, par exemple).

IV. — Pour ce qui est des méthodes basées sur le sérum d'animaux, sur les hormones ou les extraits de glandes, il semble que l'inconstance de certains résultats, doive être attribuée aux variations qualitatives qui coïncident avec les variations individuelles des animaux utilisés.

V. — Il semble, après une certaine pratique déjà acquise dans son application à la clinique, que la méthode chimio-thérapique iodo-iodurée acide (Botelho) sur laquelle nous avons insisté longuement dans cette thèse, présente certains avan-

tages assez bien établis par le laboratoire, puis par le traitement des malades. Ce sont :

- L'innocuité absolue du traitement.
- Une action favorable assez régulière sur la douleur des cancéreux.
- Une action sur les troubles fonctionnels qui découlent de la présence de certains cancers (prostate en particulier).
- Une certaine action inhibitrice tumorale incontestable.

VI. — Nous n'apportons pas la preuve actuellement qu'il s'agit là d'une nouvelle chimiothérapie guérissant le cancer. Il s'agit cependant d'une méthode scientifiquement établie par une longue phase expérimentale sur le cancer des animaux de laboratoire et par certains résultats pratiques déjà constatés sur quelques formes de cancer humain. A ce titre, nous pensons que cette méthode mérite de bénéficier d'un certain crédit.

Vu : le Président de la thèse,

M. LOEPER.

Vu : le Doyen,

A. BAUDOUIN.

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. COOK. — Carcinogénic chemical agents. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, vol. II, n° 1, oct. 1938.
2. KENNAWOY, BACHMANN. — The rapid production of tumours by new hydrocarbones. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, vol. II, n° 2, déc. 1938.
3. HIRSCHFELD (Arthur). — La thérapeutique humorale de la maladie cancéreuse. *La Clinique*. Paris, oct. 1937.
4. DELAGÉNIÈRE. — Cancer de haute malignité. *Bulletin Ass. franç. pour l'Etude du Cancer*.
5. HARTMANN. — Réaction de Botelho. *Bulletin de l'Académie de Médecine*. Paris, 1926, t. 95, p. 412.
6. SCHOCKAERT (J.-A.) et FERRI (J.). — Les corps œstrogènes synthétiques, leur activité expérimentale et clinique. *Bruxelles médical*, fév. 1940.
7. Sur une méthode de désinfiltration perifocale des lésions pseudo-inflammatoires et ulcéreuses. Morel, Arloing, Josserand. *Progrès médical*, 10 janv. 1945.
8. LOEPER, FORESTIER (J.) et TONNET. — *Paris Medical*, 17 févr. 1927.
9. VERNES (Arthur). — Cancer, acétate de cuivre et sucre dissimulé. *Archives de l'Institut Prophylactique*, 1938, t. X, n° 2, p. 101.
10. PEYRON, POMNEAU-DELILLE, LAFAY. — La tumeur de Shope du lapin et sa stérilisation par la Cochicine. *Bulletin Ass. franç. Etude Cancer*. Paris, 1937.
11. DUSTIN. — L'action de la Colchicine sur les tumeurs malignes. Leuvenhock Ver, IV^e conf., p. 7, juin 1935.
12. VERNES (Arthur). — Mesure et Médecine. Flammarion, 1943.
13. Report from the research institute of the cancer Hospital. Londres, 1936-1937.
14. BOTELHO. — Nouveau traitement chimiothérapique du cancer (partie expérimentale), *Revue brésilienne de Chirurgie*, juillet 1934.
15. GOUVERNEUR. — Essai d'une nouvelle chimiothérapie dans le cancer de la prostate. Son action sur la douleur par M. S. Bothelo, *Bulletin de la Soc. de Chirurgie*. Paris, 2 fév. 1944.
16. TEDESCO POLAK (Mad.). — Séro-diagnostic du cancer. Thèse Paris, 1926 ; Paris, Presses Universitaires, 1926.

17. GUILLEROT. — Thèse Paris, 1927. Réaction de Botelho. Paris, Legrand, 1926.
18. ROGER, WIDAL, TESSIER. — Nouveau traité de Médecine, 1922, fascicule V : le Cancer.
19. CHUCHE. — Action cytolytique d'une solution tanno-iodo-iodurée glycinée, sur la cellule cancéreuse. Thèse Paris, 1926, n° 515.
20. HARTMANN. — Quatre-vingt-dix-sept résections pour cancer. *Mémoires de l'Acad. de Chirurgie*. Séance du 22 mai 1914, t. 70, nos 18, 19, 20, 21.
21. CRAVILOW & DINA VON BISTRAM. — La colchicine, poison caryoclasique. *Bull. de l'Ass. franç. pour l'Etude Cancer*. Paris, 1939.
22. SÉDILLOT (J.). — Qu'est-ce que le Cancer ? Arnette, 1932.
23. JEANNENEY (G.). — Le Cancer. Maloine, 1931.
24. LERICHE (J.). — Technique de la thérapeutique médicale moderne du cancer. Maloine, 1925.
25. HARTMANN. — Nouvelle méthode de séro-diagnostic du cancer (réaction de Botelho). *Bulletin de l'Acad. de Médecine*, Paris, 1926, t. 95, p. 412.
26. MÉNÉTRIER. — Nouveau traité de Médecine et de Thérapeutique, 1927, fascicule 13, Cancer.
27. HUGGINS. — Science, 97-1943. Distilbène et castration chirurgicale dans le cancer de la Prostate.
28. LOEPER. — L'acide quinoléine carbonique en injections veineuses lentes dans les douleurs et l'évolution des cancers secondaires des os. *Bulletin de l'Acad. de Médecine*, 1939, 3^e série, p. 429.
29. LOEPER. — Action de l'oxyquinoléine sulfurique sur certains symptômes du cancer métastatique du thyroïde. *Bulletin de l'Acad. de Médecine*, n° 20, 1944, p. 336.

